



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

Monografías tipo OMS y farmacopeica de la especie *Calea ternifolia* Kunth (Asteraceae)

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

ALDO JOSÉ CONTRERAS ROSALES



Ciudad Universitaria, CDMX

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DRA. RACHEL MATA ESSAYAG
VOCAL: DRA. ISABEL DEL CARMEN RIVERO CRUZ
SECRETARIO: DRA. MABEL CLARA FRAGOSO SERRANO
1er. SUPLENTE: DR. MARIO ALBERTO FIGUEROA SALDIVAR
2° SUPLENTE: DRA. BERENICE OVALLE MAGALLANES

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 124, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EDIFICIO E, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

DRA. RACHEL MATA ESSAYAG

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. JOSÉ ALBERTO GUTIÉRREZ GONZÁLEZ

SUSTENTANTE:

ALDO JOSÉ CONTRERAS ROSALES

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por permitir mi formación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca de Ayudante de Investigador Nacional otorgada durante mi estancia en el laboratorio de investigación 124.

A la Dra. Rachel Mata Essayag por permitirme formar parte de su grupo de trabajo, así como su invaluable tiempo, paciencia, ayuda, asesoría y apoyo para el desarrollo del presente trabajo.

A la Dra. Araceli Pérez Vázquez por su supervisión y asesoría técnica, por el tiempo tomado en revisar mi trabajo y su gran apoyo.

Al M. en C. José Alberto Gutiérrez González por su tiempo, ayuda y disposición para resolver cualquiera de mis dudas. Así como su importante contribución en la revisión bibliográfica y la ayuda para conseguir algunas de las imágenes de este trabajo.

Al Dr. Robert Bye por las fotos de la planta *Calea ternifolia*.

A mis compañeros del laboratorio 124 de investigación por el apoyo brindado cuando me adentré en este campo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
OBJETIVOS	10
Objetivo general.....	10
Objetivos particulares	10
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS.....	10
CONCLUSIONES.....	10
PERSPECTIVAS.....	12
REFERENCIAS	12
MONOGRAFÍA TIPO OMS	14
REFERENCIAS.....	78
MONOGRAFÍA FARMACOPEICA	104

INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las plantas medicinales y preparados herbolarios han constituido una importante base en la preservación de la salud en el mundo entero. A lo largo de la historia e incluso en la actualidad, la fitoterapia tiene una gran relevancia, sobre todo en países en vías de desarrollo. Sin embargo, el éxito del uso de plantas medicinales para atender las necesidades primarias de salud depende de su aplicación racional, por lo que es necesario contar con publicaciones que faciliten la regulación del consumo de medicamentos o preparados a base de plantas. Al respecto, la creación de monografías es indispensable para documentar información con base científica, rigurosa y fiable. En este sentido, los textos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras iniciativas en el ámbito internacional, que describen la información acerca de la seguridad, eficacia y calidad de las plantas medicinales más ampliamente utilizadas a nivel global, pretenden cumplir dicho cometido.

Además de lo antes mencionado, las monografías tipo OMS cumplen con la finalidad de servir como modelo para que los países miembros de esta organización desarrollen sus propias monografías y/o formularios, y de esta manera facilitar el intercambio de información entre las naciones. La OMS inició este proyecto en 1999, con la publicación de su primer volumen de monografías sobre plantas medicinales. Hasta el momento se han editado cinco libros que contienen un total de 129 monografías (WHO 1999; 2004; 2007; 2009; 2010), y 17 actualizaciones de textos previamente publicados en los primeros cuatro volúmenes. Así pues, para México y otros países en vías de desarrollo, estos trabajos han constituido un importantísimo marco de referencia para el desarrollo de monografías. Para ello la OMS ha proporcionado orientación técnica y ha trabajado con las autoridades sanitarias nacionales de los países interesados en desarrollar sus propias monografías subregionales sobre plantas medicinales.

En términos de contenido, las monografías tipo OMS de plantas medicinales constan de dos partes. La primera, incluye resúmenes farmacopéicos para el aseguramiento de calidad; características botánicas, distribución geográfica, pruebas de identidad, requerimientos de pureza, análisis químicos, así como constituyentes químicos activos y/o mayoritarios. La segunda sección trata sobre los usos clínicos, farmacología,

contraindicaciones, advertencias, precauciones, posibles reacciones adversas y posología (WHO, 1999).

Con base en los esquemas de la OMS, en Europa se crearon las monografías de la Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia (ESCOP por sus siglas en inglés), las cuales integran información precisa sobre la seguridad, eficacia y calidad de las plantas que más se comercializan en dicho contenido (Cañigüeral, 2006). Uno de los objetivos de la ESCOP es establecer criterios armonizados para la evaluación de las medicinas herbolarias. Sin embargo, cada país tiene capacidades y necesidades distintas. A diferencia de las de la OMS, las monografías ESCOP presentan ilustraciones y contienen la siguiente información: definición, constituyentes, datos clínicos (indicaciones terapéuticas, posología y administración, contraindicaciones, advertencias especiales y precauciones de uso, embarazo y lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria, efectos adversos, sobredosis) y propiedades farmacológicas (farmacodinamia, experimentos *in vivo* e *in vitro*, estudios farmacológicos en humanos, estudios clínicos, farmacocinética, datos de seguridad preclínica, toxicidad aguda y crónica, mutagenicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, embriotoxicidad, datos de seguridad clínica) (Cañigüeral, 2006).

En Europa se cuenta también con las monografías farmacopéicas de la Farmacopea Europea, las cuales abordan individualmente cada país de este continente. Éstas contienen la siguiente información: definición (con contenido de principios activos o marcadores), producción, características, identificación (macroscópica, microscópica, perfil cromatográfico, otros), ensayos (elementos extraños, pérdida por desecación, cenizas totales, materia extraíble, posibles adulterantes, constantes físicas, otros), valoración (determinación cuantitativa de los principios activos o marcadores), conservación, etiquetado y otras determinaciones dependiendo del tipo de producto (Cañigüeral, 2006).

En Estados Unidos de América del Norte el uso medicamentos o productos herbolarios es más limitado, en comparación con otros países desarrollados. Ello puede deberse al marco legal bajo el cual aquellos eran regulados, pues hasta el año de 1994, sin

la inclusión de una etiqueta o aviso que especificara su uso previsto, se consideraban alimentos o fármacos no aprobados. Por esta razón, más adelante, se acuñó el término “suplemento alimenticio”, el cual incluiría hierbas y otros productos botánicos. Legalmente, los suplementos alimenticios no necesitan ser aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) para poder comercializarlos. De manera que, para satisfacer sus necesidades primarias de salud, resultaría difícil que la población prefiriera adquirir un producto herbolario que no se ve obligado a cumplir con la regulación de los medicamentos convencionales (Engel & Straus, 2002). Sin embargo, los Estados Unidos sí cuentan con trabajos modelos para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos herbolarios; éstos son publicados por una organización denominada AHP (American Herbal Pharmacopoeia, Farmacopea Herbolaria Americana en español), la cual tiene como objetivo desarrollar monografías de plantas medicinales que se utilizan en numerosos sistemas de salud y que son de relativo uso frecuente en la población. A la fecha la organización ha publicado 42 monografías. Cada una contiene dentro de su información crítica: los usos populares de las especies, estudios toxicológicos, farmacológicos y clínicos (si los hay), todo lo cual, en conjunto, sustenta la seguridad y eficacia de las plantas. Además, se incluyen sus principios activos, así como pruebas de pureza, composición e identidad (<https://herbal-ahp.org/>, S/F). Asimismo, la Farmacopea de los Estados Unidos de América del Norte (USP por sus siglas en inglés) presenta más de 76 monografías relacionadas con productos de origen vegetal, pero en este caso, además de la definición de la droga cruda, se presentan los métodos de identificación y su aplicación para determinar la calidad y potencia de simples, compuestos y preparaciones farmacéuticas terminadas (Schifer et al., 2009).

En el caso de México, se encuentra en el cuarto puesto en la variedad de plantas vasculares con alrededor de 31,000 especies diferentes de las cuales 3350 especies son parte de flora medicinal (Mata et al., 2019). No obstante, han sido insuficientes los esfuerzos por estudiar las plantas medicinales y generar información que garantice su calidad, seguridad y eficacia. Esto es preocupante porque en México un gran sector de la población usa remedios tradicionales a base de hierbas para aliviar sus males, y la mayoría

de estas especies no han sido objeto de estudio científico. Además, en la ley General de la Salud y el reglamento de Insumos para la salud se contemplan los medicamentos y los remedios herbolarios. En el artículo 224º de la Ley General de Salud, correspondiente a la clasificación de medicamentos, se incluye a los medicamentos de origen herbolario. Estos se definen como: “aquellos productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional” (Ley General de Salud, 1984). Respecto a los remedios herbolarios, el reglamento de insumos para la salud los define como “preparado de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentado en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad” (Reglamento de Insumos para la Salud, 1998). A diferencia de los medicamentos herbolarios, no se ha comprobado la eficacia de los remedios del mismo origen, y, por tanto, se consideran sólo terapéuticos en el alivio sintomático de determinados padecimientos.

Al margen de estas distinciones, normar la calidad de los llamados remedios herbolarios ha sido una labor imperativa para las autoridades nacionales desde hace al menos un par de décadas. Así, en 2000, la Secretaría de Salud publicó la primera edición de la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM). Su objetivo fue establecer los métodos de análisis y especificaciones técnicas que deben observar las plantas y compuestos derivados, que se utilizan en la elaboración de medicamentos y remedios herbolarios, para así gestionar el mejoramiento de la calidad de estos productos, así como su uso racional. La primera edición recopila 64 monografías; 41 de plantas medicinales y 23 de aceites esenciales. Las monografías de esta primera edición de la FHEUM se conformaron con base en la información recabada de fuentes internacionales (publicaciones arbitradas o monografías de otras farmacopeas), puesto que las especies referidas son de proveniencia europea y han sido introducidas en el país desde la conquista.

Esa primera edición incluyó asimismo una relación de especies etnobotánicas de mayor uso en México, las cuales deben investigarse para su inclusión en posteriores trabajos monográficos. En el año 2013, dicho documento se actualizó en una segunda edición. Sin embargo, la cantidad de monografías de plantas vernáculas que entran en la composición de remedios herbolarios es todavía escasa (Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2000; 2013). Además, la mayoría de las monografías de las plantas vernáculas se encuentran en una sección extrafarmacopea del documento oficial. Actualmente se está preparando la tercera edición de la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.

En la última década, muchos grupos de investigación pertenecientes a los ámbitos académico e industrial se han dado a la tarea de estudiar con un enfoque científico multidisciplinario algunos de los recursos herbolarios más utilizados por la población mexicana, con el propósito de garantizar su uso racional. De tal manera que cada vez es más frecuente encontrar en la literatura científica la comprobación de la eficacia y seguridad de muchas plantas medicinales, en función de su uso etnomédico. Ya en la mayoría de los casos se investigan sus principios activos y se definen métodos analíticos para la correcta identificación y valoración de marcadores o principios activos que permitan la estandarización de los preparados derivados de estos recursos. Incluso ya se comienzan a establecer perfiles genéticos de identidad, que son de gran utilidad para evitar sustituciones y adulteraciones de las materias primas. En algunos países estas pruebas ya se exigen en las farmacopeas como pruebas de identidad. La consideración de estos aspectos es relevante desde el punto de vista social e industrial y, por lo tanto, su integración en un documento de valor oficial contribuye a fomentar la utilización responsable de los productos herbolarios. Por otra parte, en lo que compete a la regulación sanitaria, dichos puntos contribuyen a fijar parámetros confiables para definir la situación del registro y comercialización de numerosos productos. En este contexto surge la presente propuesta de investigación bibliográfica, la cual tiene el cometido de integrar las monografías tipo OMS y Farmacopéica de la *Calea ternifolia* Kunth (Asteraceae), con base en los diferentes estudios realizados principalmente en México.

OBJETIVOS

Objetivo general

Integrar las monografías tipo OMS y farmacopéica de la especie *Calea ternifolia* Kunth (Asteraceae) mediante la búsqueda y análisis crítico de datos históricos, botánicos, farmacológicos, toxicológicos y químicos disponibles en diferentes fuentes de información.

Objetivos particulares

Seleccionar diferentes bases de datos que permitan detectar publicaciones periódicas, libros, obras de referencia, patentes, normas técnicas, actas de congresos, informes, tesis, publicaciones oficiales y otras fuentes de información secundaria, impresas y digitales.

Analizar y seleccionar de forma crítica la información recabada.

Agrupar y organizar la información de acuerdo con los criterios de la OMS o Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos.

METODOLOGIA

Se revisaron las siguientes bases de datos: Scopus, SciFinder, JStor, EBSCO, PubMed, CONABIO, ThePlantList, Global Compositae Database, Tropicos, y, una serie de textos clásicos y divulgativos sobre herbolaria medicinal mexicana, los cuales se citan en la monografía. Se analizó y describió la información de estas fuentes, empleando como modelos las monografías tipo OMS, ESCOP y AHP.

RESULTADOS

Elaboración de una monografía tipo OMS y Farmacopeica sobre *Calea ternifolia*.

CONCLUSIONES

Calea ternifolia es una planta medicinal y onirogénica mesoamericana con una historia milenaria. Su uso medicinal se documenta, por primera vez, con certeza en *Historia de las Plantas de la Nueva España* de Francisco Hernández, mientras que su uso como onirogénico apenas es mencionado por el naturalista Thomas MacDougall, en el siglo XX (1968).

La planta biosintetiza principalmente metabolitos de naturaleza terpenoide, particularmente lactonas sesquiterpénicas. De manera adicional, produce meroterpenoides de tipo cromeno, flavonoides, alquinos, cumarinas y fenilpropanoides. La mayoría de estos productos son bioactivos.

Se han reportado numerosos estudios de preparados y compuestos aislados de la planta. De tal forma que a la fecha se han descrito propiedades purgantes, antinociceptivas, antiinflamatorias, antiespasmódicas, antidiarreicas, antiparasitarias, ansiolíticas y antidepresivas. Algunos de los estudios presentan carencias metodológicas, como la falta de controles positivos y evaluaciones a una sola dosis o concentración.

Con respecto a los estudios de toxicidad, los estudios *in vitro* indican que el extracto metanólico causa toxicidad en células HK-2; y el acuoso, toxicidad moderada contra *A. salina*, causa eriptosis e inhibe el CYP3A. En ensayos *in vivo*, se describe que el extracto acuoso tiene poca o nula toxicidad aguda en ratones ICR con base en los criterios de Lorke. Sin embargo, en otro estudio se encontró que la administración del extracto acuoso cada 24 horas por 7 días en ratas Wistar provoca toxicidad renal y hepática al producir la reducción de plaquetas y leucocitos, y un incremento en los niveles de enzimas hepáticas (ALT, AST y FA), así como de urea. Además, el análisis histológico del hígado y riñones de las ratas reveló cambios espongiiformes del túbulo proximal del riñón y un infiltrado linfoide en el hígado.

Pese a la popularidad de la planta en ámbitos nacionales e internacionales no se cuentan con estudios rigurosos acerca de su comercialización.

Por último, con base en el método analítico desarrollado y validado en 2017 para el control de calidad de *C. ternifolia*, en conjunto con la demás información presentada en este trabajo, puede afirmarse que se dispone de los elementos necesarios para integrar las monografías correspondientes tipo OMS y farmacopéica.

PERSPECTIVAS

Determinar con precisión los efectos tóxicos potenciales de la planta, sus extractos y sus compuestos puros.

Profundizar en investigaciones, cuyas publicaciones más prometedoras se dedican a estudiar sus propiedades onirogénicas, antidiabéticas, ansiolíticas y antidepresivas.

Establecer los principios responsables de la actividad onirogénica.

Realizar y documentar la descripción microscópica de la planta.

Encontrar documentación acerca del uso de esta planta durante los siglos XVI-XVIII.

REFERENCIAS

American Herbal Pharmacopoeia. (S/F). Recuperado el 18 de enero de 2021 de: <https://herbal-ahp.org/>

Cañigueral, S. (2006). Las monografías de calidad seguridad y eficacia en el uso racional de los preparados a base de plantas medicinales. *Revista de Fitoterapia*, 6, pp. 25-19.

Engel L. W. & Straus S.E. (2002). Development of therapeutics: opportunities within complementary and alternative medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(3), pp. 229-237.

Ley general de salud. En Diario Oficial de la Federación. México, 7 de febrero de 1984. Recuperado el 18 de enero de 2021 de: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf

Mata, R., Figueroa, M., Navarrete, A. & Rivero-Cruz, I. (2019). Chemistry and Biology of Selected Mexican Medicinal Plants. *Proceedings of International Conference on Aerospace System Science and Engineering*, 108, pp. 1-142.

Reglamento de Insumos para la Salud. En Diario Oficial de la Federación. México, 4 de febrero de 1998. Recuperado el 18 de enero de 2021 de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>

Schifer, L., Puerto, F.J. & Aceves, P. (2009). Las farmacopeas de México y Estados Unidos en el Nuevo Milenio: paralelismos y divergencias. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 75 (4), pp. 923-946.

Secretaría de Salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2000). Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. Primera edición. México

Secretaría de Salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2013). Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. Segunda edición. México.

World Health Organization (1999). *WHO Monographs on selected medicinal plants*. Volume 1. WHO Press, Geneva, pp. 250.

World Health Organization (2002). *WHO Monographs on selected medicinal plants*. Volume 2. WHO Press, Geneva, pp. 358.

World Health Organization (2007). *WHO Monographs on selected medicinal plants*. Volume 3 WHO Press, Geneva, pp. 390.

World Health Organization (2009) *WHO Monographs on selected medicinal plants*. Volume 4. WHO Press, Geneva, pp. 456.

World Health Organization (2010) *WHO Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States (NIS)*. WHO Press, pp. 450.

MONOGRAFÍA TIPO OMS

NOMENCLATURA

Nombre botánico

Calea ternifolia Kunth

Sinónimos

Calea zacatechichi Schltld.

Alloispermum liebmannii (Sch.Bip. ex Klatt) H.Rob.

Aschenbornia heteropoda S.Schauer

Calea acuminata Standl. & L.O.Williams

Calea albida A.Gray

Calea dichotoma Standl.

Calea leptcephala S.F.Blake

Calea liebmannii Sch.Bip. ex Klatt

Calea pringlei B.L.Rob.

Calea pringlei var. *rubida* Greenm.

Calea rugosa (DC.) Hemsl.

Calea salmaefolia (DC.) Hemsl.

Calea tejadae S.F.Blake

Calydermos rugosus DC.

Calydermos salmeifolius DC.

Calea luetzelburgii Suess.

Calea ternifolia Oliv. ex Thurn

Calea ternifolia Oliv.

Calea nelsonii B.L.Rob. & Greenm. *

Calea luetzelburgii Suess.

Alloispermum liebmannii (Sch.Bip. ex Klatt) H.Rob.

Aschenbornia heteropoda S.Schauer

Calea leptcephala S.F.Blake

Familia botánica

Asteraceae

Nombres comunes

Por la amplia distribución de la planta, se denomina de diferentes maneras según la región donde se localiza. A continuación, mencionaremos algunas designaciones de los diferentes estados de la República. En Michoacán se conoce como *ahuapatli* o *tzikin*; en Morelos, como *techichic*; en Oaxaca, como *poop taam ujts* y en San Luis Potosí, como *pux lat'em* (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional, 2009); *thle-pela-kano*, *hichxihuitl*, *xchim* (Díaz, 1979). En otras regiones se conoce por “amula”, “hierba de la mula”, “jarilla”, “oaxaqueña”, “pasto amargo”, “zacatechichi”, “zacachichi”, “zacate amargo”, “zacate de perro” (Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, S/F), “prodigiosa”, “garañona” (Hersh, 1995).

Definición

La droga cruda consiste en las partes aéreas de *Calea ternifolia* Kunth (Asteraceae).

Usos medicinales populares

En tiempos modernos las partes aéreas de la planta se usan contra el mal del orín, diabetes, tos, cólicos, fiebre, diarrea, como estimulante cerebral y como aperitivo. Los indígenas chontales de Oaxaca emplean la planta como remedio para las fiebres y las náuseas (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009). Castro y colaboradores (2014) reportaron el uso de preparados de las hojas de *C. ternifolia* en combinación con la “oreja de ratón” para el tratamiento de la diabetes. Alonso y colaboradores (2015) informaron sobre su empleo para tratar la obesidad.

Historia

Calea ternifolia es una planta de origen mesoamericano cuyo uso medicinal fue documentado por primera vez en la *Historia de las Plantas de la Nueva España* de Francisco Hernández. En el capítulo CCIX de dicha obra, se menciona una planta llamada *ahuapahltli*,

la cual probablemente se trata de *C. ternifolia*. En torno a ésta se comenta lo siguiente: “Es un árbol grande con hojas espinosas parecidas a las de encina, pero un poco más largas, flor pequeña, amarillo rojiza y redonda, y fruto que al fin se pone negro. Los tallos son por dentro amarillos, y dicen que el cocimiento de su raspadura aprovecha grandemente a los ictericos y a los que sufren afecciones del corazón a causa de la bilis derramada. Nace en las colinas y lugares planos de la Misteca superior. Ahuapahtli: de ahua (tl), encino, y pahtli, medicina. Medicina del encino. Además de tener fama como eficaz contra las calenturas intermitentes, se usa como aperitivo, pero es menos eficaz que el simonillo” (Hernández, 1943).

En una referencia más o menos contemporánea a la anterior, *De Materia Medica Novae Hispaniae*, conocido asimismo como, Manuscrito de Recchi, Nardo Antonio Recchi identifica la “zacachíchic” o “hierba amarga” como una “medicina que purga todos los humores, pero sobre todo la bilis y la pituita”, más adelante señala que “cura la saciedad, estimula el apetito, y es muy útil para quienes la comida les produce acidez de estómago; cura el prurito de los ojos e introducida calma la tos, quita el flato y es útil para el vientre” (Recchi, 1998). En el tomo I, libro segundo, capítulo XXIX de esta obra se ofrece una amplia descripción de esta hierba que mide aproximadamente palmo y medio, es hirsuta, totalmente blanquecina, con hojas pequeñas y redondeadas, de flores blanquirrojas y pilosas cuyos filamentos se disponen en forma de vilanos. *Calea ternifolia* no se caracteriza por esta forma de abultamiento por lo que esta *zacatechichi* podría no corresponder a la planta que aquí se describe. En esta misma obra (Tomo I, Libro 2, Capítulo 1), también se alude al *ahuapahtli*, el cual se distingue más bien por su sabor acre y no amargo. Se trata de una hierba pequeña con hojas de encina, conformada por muchos tallos purpúreos, de cuyas puntas emergen flores amarillas, pequeñas. De acuerdo con el texto, esta planta, de la cual se utilizan las raíces primordialmente, cuenta con una lista de propiedades, entre las que destacan: erradicar los piojos, calmar el dolor del vientre, quitar el flato, detener la diarrea y aliviar cólicos. Aparentemente el *ahuapatli*, que Hernández consigna no coincide con el descrito por Recchi. En la traducción del latín al español, que Fray Francisco de Ximénez hiciera de la obra de Hernández, la cual lleva por título Cuatro libros de la

naturaleza y virtudes de las plantas y animales de uso medicinal en la Nueva España se menciona una “yerva amarga” llamada “çacachichic” (Capítulo XXIX, Libro II), cuya descripción coincide con aquella de Recchi y es idéntica a la que Hernández acota para el ahuapahtli.

En la *Historia Natural o Jardín Americano* de Fray Juan Navarro de 1801 se menciona el *ahuapahtli* de Yacapichtlan y se proporciona la ilustración en la lámina 204 del libro. De la planta se dice lo siguiente: “caliente y seca en cuarto grado. Su cocimiento mata los piojos, su humo ahuyenta los chiches, quita el dolor de vientre por causa fría y en ayudas cura la cólica y mal de ijada. Para ayudas se usa la raíz”. Abigail Aguilar, la botánica encargada de analizar los dibujos de la obra, comparó las imágenes de Hernández y Navarro, y concluyó que podría ser *C. zacatechichi*, es decir, *C. ternifolia* a causa de su sabor “agudo y mordaz”, tal como indica Ximénez en su traducción. En un impreso de mediados del siglo XIX, *Lecciones de Farmacología* de L. Oliva donde se le denomina “zacate negro” o “simonillo”, se alude a su uso como tónico fébrigo (Tomo I: 1853). De acuerdo con este autor, el nombre científico de la planta, que puede ubicarse en algunas partes de México, Puebla y Jalapa, es *Calea zacatechichi* D. C.

Años más tarde, en 1879, Juan B. Gutiérrez señala en su tesis inaugural *Estudio sobre la posibilidad de establecer un tratamiento quirúrgico en la colelitiasis y en algunas de sus complicaciones*, el uso exitoso del “simonillo” (*C. zacatechichi*) para el tratamiento de enfermedades biliares (colelitiasis). No obstante, en 1893, en un trabajo de las mismas características, Gonzalo Castañeda refuta el estudio de Gutiérrez, precisando que, en realidad, lo que aquel reconoce como “simonillo” corresponde a otra especie de tomento algodonoso, que tiene los capítulos ligulados, las aquenas con vilano sedoso, y las hojas sentadas, oblongas y agudas. Esto explica por qué *C. ternifolia* también se conoce como “falso simonillo”. En este mismo año, la tintura de *C. zacatechichi* se registró en el *Formulario de la Facultad Médica Mexicana*. En este texto el doctor José Torres la recomienda como un aperitivo eficaz usado en casos de anorexia; en el mismo formulario el Dr. M. Mucél prescribe la misma planta para tratar la litiasis biliar, la congestión hepática y la anorexia (Parra, 1893).

Calea zacatechichi es descrita en la segunda y tercera edición de la *Nueva Farmacopea Mexicana*; en éstas se refiere el nombre científico de la planta, así como su distribución en Orizaba, Veracruz, Cuernavaca y otros lugares del Sur de la República, sus usos como antidiarreico, aperitivo, digestivo, a la dosis de 1 gramo de extracto, y hasta 4 gramos de tintura en 24 horas. Adicionalmente, se añade una descripción de la planta, la cual se caracteriza por “sus hojas pecioladas, ovales, subtriplinervias, pubescentes, como toda la planta; capítulos radiados, de doce flores; el involucreo cilíndrico; brácteas obtusas, de margen escarioso; aquenas turbinadas; vilano pajoso; olor nulo; y sabor amargo” (Sociedad Farmacéutica de México, 1884; 1896). Es de llamar la atención que esta relación de orden botánico corresponde con la que hoy día se reconoce para *C. ternifolia*.

En 1886, Francisco Flores narra que la planta se usa como tónico amargo (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009). En el catálogo de los productos de la exposición de Coyoacán de 1895 del Instituto Médico Nacional se dice que la esencia de *C. zacatechichi* se emplea como estomáquica y antiespasmódica; en esta obra la planta se designa como “falso simonillo” (Instituto Médico Nacional, 1895). En otro documento del Instituto Médico Nacional titulado, “*Datos para Materia Médica Mexicana, volumen II*”, se explica que *C. ternifolia* es una planta que goza de fama contra las calenturas palustres, es aperitiva por su carácter amargo y que, en casos de diarrea, es recomendable por su carácter astringente, debido a que excita menos las contracciones del tubo digestivo. En esta misma obra se describen algunos experimentos en animales (Altamirano et al., 1898).

A inicios del siglo XX, R. Redfield (1928) realizó un estudio etnobotánico de las plantas medicinales de Tepoztlán y en éste incluye a *C. zacatechichi* con los nombres comunes de “prodigiosa” y “ahua-pahtli”. El autor detalla que la decocción de la planta se bate con huevo y azúcar, y el preparado resultante se consume para tratar la mala digestión, flatulencia y la bilis. Estos usos, así como la denominación resultan similares a los indicados en la obra de Francisco Hernández.

Es hasta el año 1968 cuando, por primera vez, Thomas MacDougall documenta las propiedades de oniromancia de *C. zacatechichi* en una publicación internacional. El

investigador informó que los indígenas chontales preparan una infusión con las hojas secas de la planta y la beben, también fuman un cigarrillo preparado con hojas para inducir sueño y ensueños adivinatorios. Probablemente esta sea la razón por la cual uno de los nombres comunes de la planta sea “hierba del sueño” (MacDougall, 1968).

Posteriormente, Robert Wasson realizó un análisis de la estatua de Xochipilli, presente en el Museo Nacional de Antropología de la Ciudad de México, con ayuda del famoso etnobotánico de la Universidad de Harvard, Richard Evans Schultes y sus estudiantes. Ellos observaron que, en la parte izquierda del torso de esta deidad azteca, justo arriba del cinturón, puede contemplarse un tallado bien definido que asemeja a dos rizos enrollados, dispuestos a manera de bucles. Se sugirió entonces que ésta podría ser la inflorescencia de *Calea zacatechichi* (Figura 1) (Wasson, 1973). Wasson señaló que esta planta, al ser muy abundante en la parte central de México, podría corresponder a los sueños floreados de los náhuatl, *temixoch*. Años más tarde, el mismo autor precisaría que la flor tenía mayor parecido a la de *Quararibea funebris*, conocida como “rosita de cacao” (Wasson, 1982).



Figura 1. Imagen de la flor que Wasson consideró inicialmente como *C. zacatechichi* y que posteriormente identificaría como *Quararibea funebris* (adaptado de Wasson, 1973; 1982).

Luego del reporte de MacDougall y las observaciones de Wasson, muchos autores como Schultes y Farnsworth (1980), y Díaz (1979) hicieron mención del uso adivinatorio de *C. zacatechichi*, sin embargo, no hubo mayor contribución a las indagaciones de MacDougall. Díaz (1979) catalogó la planta como un agente cognodisléptico; los efectos de este grupo de productos raramente son alucinatorios. Sus efectos principales influyen en el pensamiento y la imaginación, aunque también pueden producir alteraciones afectivas. Díaz también informó, con base en el reporte de un informante indígena, que la planta, denominada “hoja madre”, cuenta con dos variantes: una activa y otra inactiva. De acuerdo con la informante, los curanderos chontales distinguen entre su uso adivinatorio y medicinal. Así, en su faceta curativa, se emplea menor cantidad de la planta en infusiones, las cuales se utilizan principalmente para tratar afecciones intestinales y para producir aversión al tabaco. Finalmente, Díaz narra las experiencias derivadas de la administración de la variedad activa de la planta a cuatro sujetos en presencia del informante: la ingestión de la infusión e inhalación antes de dormir provocó somnolencia, sueño nocturno relajado y ensueños vívidos. En otro grupo de cinco individuos que fueron tratados con una mayor dosis de la infusión se observó sensación de bienestar, aturdimiento, somnolencia, dificultad para recordar y la intensificación de la imaginación con los ojos cerrados. Estos efectos fueron sutiles y efímeros.

En otro orden de ideas, el botánico Máximo Martínez ha dado parte sobre la misma temática en su libro *Las Plantas medicinales de México*. Aquí, el autor pormenoriza sobre la eficacia de *C. zacatechichi* contra las calenturas intermitentes; su utilidad como aperitivo, su propiedad antidiarreica (por su acción astringente) y su función contra padecimientos biliares. También menciona que en medicina veterinaria el cocimiento de las hojas es eficaz contra los cólicos en terneros (Martínez, 1989). Por su parte, en 1921, Herrera complementaría la información existente sobre la planta, especificando que no es tóxica, pese a que produce efectos purgantes y algunas veces vómitos; no modifica favorablemente los fenómenos químicos de la digestión; y, aunque disminuye la calentura, no cura el paludismo. Adicionalmente, Cabrera la describe como antidiarreico y la Sociedad

Farmacéutica de México como aperitivo (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009).

En la relación de especies de uso etnobotánico en México (Anexo 2) de la *Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos*, correspondiente a la primera edición, se distingue *Calea zacatechichi* bajo el nombre común de “prodigiosa” y se consigna su uso para la bilis (Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2000).

DESCRIPCIÓN TAXONÓMICA Y DISTRIBUCIÓN

El género *Calea* está compuesto por aproximadamente 125 especies que se distribuyen en las regiones tropicales y subtropicales de América (Amaral et al., 2017). *Calea ternifolia* predomina y se distribuye a lo largo y ancho de México, con excepción de algunos estados del norte del país. No obstante, también se ha reportado en la mayoría de los países de América Central e incluso hay noticia de supuestas colectas países sudamericanos como Brasil y Colombia, no obstante, esto se trata de un error. La planta habita en climas cálidos y se asocia a vegetación perturbada derivada de bosque tropical subperennifolio (Tropicos, S/F; Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, S/F; Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009).

El homónimo más conocido de la planta es *Calea zacatechichi*, el cual fue propuesto por Schlechtendal en 1835 con base en material vegetal supuestamente recolectado en Colombia, lo anterior no es correcto dada su distribución geográfica. En consecuencia, el nombre apropiado de la planta es *Calea ternifolia*, formalmente descrito en 1820 por Kunth en las series publicadas por Humboldt y Bonpland. ***Calea ternifolia*** Kunth in Humb., Bonpl. et Kunth, *Nov. Gen. Sp.* folio ed. 4: 231 (1820 [1818]). TYPE: Mexico, state unknown, Humboldt y Bonpland s.n. (Isotype: US!). Además, *C. ternifolia* es el precedente taxonómico al nombre *C. zacatechichi*.

Durante la investigación, se encontró a *Calea oliveri* B.L. Rob. & Greenm (en publicaciones de 1901) como un nombre adicional que se emplea para los especímenes de *Calea ternifolia*. Es importante aclarar que *C. oliveri* se distribuye en Sudamérica (Guyana,

Venezuela) y probablemente su confusión con *C. ternifolia* venga de la descripción publicada por Oliver en 1886. No obstante, es un nombre rechazado como un homónimo que fue sustituido por *C. oliveri*.

Finalmente, se reconocieron dos taxones subespecíficos para la especie: *Calea ternifolia* var. *calyculata* (B.L. Rob.) Wussow, Urbatsch y G.A. Sullivan (basado en *Calea zacatechichi* var. *calyculata* B.L. Rob.) y *C. ternifolia* var. *hypoleuca* (B.L. Rob. y Greenm.) B.L. Turner (basado en *C. hypoleuca* (BL Ro. & Greenm.)). Actualmente no hay acuerdo en reconocer taxones subordinados en la especie; para la mayoría de los autores constituyen una especie única, aunque variable; otros autores, sin embargo, colocan a cada uno de ellos como diferentes especies, la primera como la especie *Calea albida* A. Gray (Pruski, 2018), y la segunda como *C. hypoleuca* BL Rob. & Greenm. En el presente trabajo consideramos todos los ejemplares como parte de la misma especie (*Calea ternifolia*).

IDENTIFICACIÓN

Descripción botánica

Calea ternifolia es un arbusto con la parte basal lignificada, con una altura de 50 cm a 3 metros, muy ramificado; sus partes apicales y ramas jóvenes son de consistencia herbácea. Las hojas son ovadas y puntiagudas; rugosas en la parte del haz y, en el anverso, pilosas y dentadas. Las flores están agrupadas densamente, son pequeñas y de color crema/amarillo. Por otro lado, los frutos son negros, casi cilíndricos y más o menos pilosos (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009; Hayden, 2010).

A continuación, se presentan 3 fotografías (Figura 2), un dibujo artístico (Figura 3) y un bosquejo de la planta (Figura 4), en el cual se identifican algunas de sus partes.



Figura 2. *Calea ternifolia* (Fotografías: Dr. Robert Bye).



Figura 3. Dibujo artístico de *C. ternifolia* Kunth.

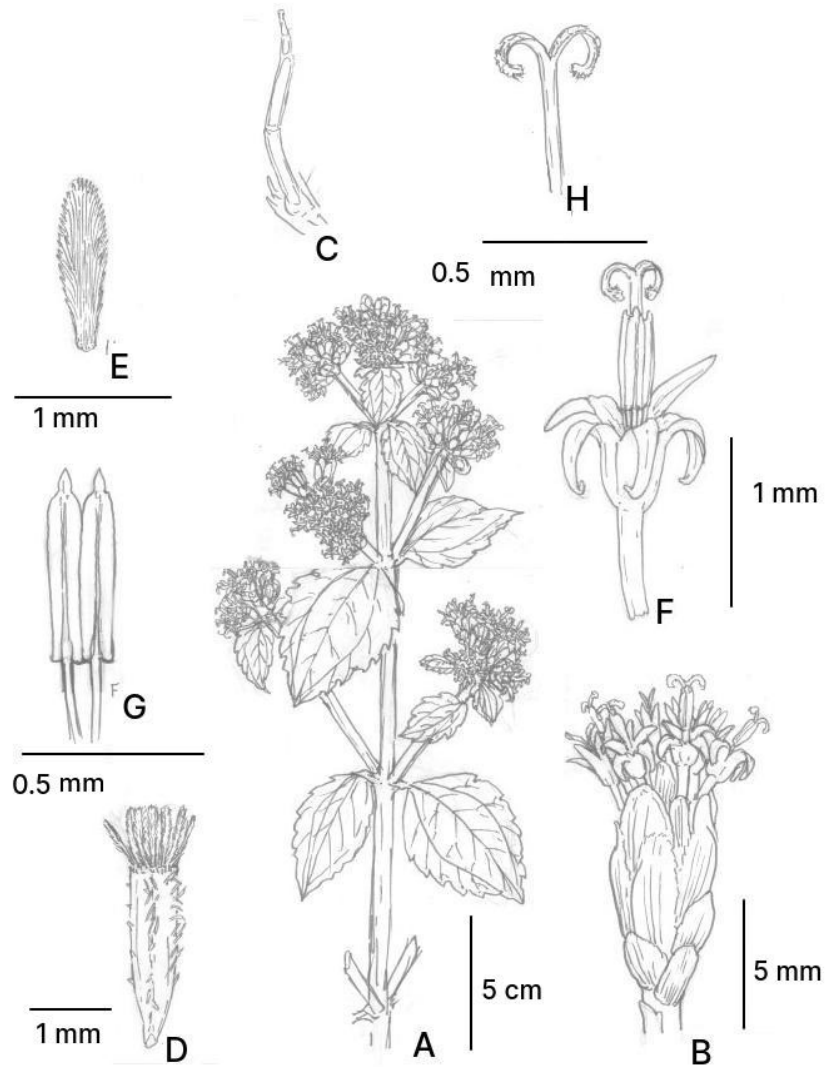


Figura 4. Dibujos gráficos de *C. ternifolia*. (A) Rama con inflorescencias. (B) Capítulo. (C) Tricoma simple. (D) Aqueno con vilano. (E) Escama (fragmento de vilano). (F) Corola con androceo y gineceo. (G) Estambres (2 de 5); (H) Estigma bífido. Dibujado por Sahid Anzaldo Medero.

CONSTITUYENTES QUÍMICOS

La química de *C. ternifolia* ha recibido mucha atención. Los primeros estudios se remontan a la década de los setenta del siglo pasado. A la fecha se han aislado metabolitos secundarios de diferente naturaleza, incluyendo terpenoides, acetilenos, flavonoides, cromenos, cumarinas y fenilpropanoides principalmente. Todos los estudios químicos se han realizado sobre las partes aéreas, utilizando extractos de diversa polaridad. La mayoría de los estudios químicos realizados se basan en procedimientos fitoquímicos convencionales, los cuales incluyen cromatografía en columna abierta sobre gel de sílice y cromatografía en capa delgada. Son pocos los estudios donde se aplica la cromatografía líquida de alta eficiencia como método de separación. La caracterización de los metabolitos se ha realizado fundamentalmente mediante la aplicación de métodos espectroscópicos y espectrométricos. Los terpenoides son el grupo más abundante de metabolitos secundarios, y dentro de ellos destacan las lactonas sesquiterpénicas. La mayoría de los estudios se han realizado sobre material recolectado en México. A continuación, se describen los productos más relevantes de esta especie.

TERPENOIDES

Lactonas sesquiterpénicas

Las lactonas sesquiterpénicas [Tabla 1, Figura 5] aisladas de *C. ternifolia* pertenecen principalmente a los tipos de las furanoheliangólidas (**1-23**), y de las germacranólidas (**24-36**), además de una guayanólida (**37**).

Derivados del timol

Ocho timoles se caracterizaron en *Calea nelsonii* (Tabla 2, Figura 6), especie cuya taxonomía no se define aún. Sin embargo, en la mayoría de las bases de datos botánicas se considera como un sinónimo de *C. ternifolia*. Estos derivados pertenecen a tres categorías diferentes: epoxitimoles (**38-41**), 8-hidroxitimoles (**42-44**), y un derivado del 8,9-deshidrotimol (**45**) (Martínez, 1987). Como común denominador estos productos son ésteres de ácidos de

cadena pequeña como los ácidos butírico y acético. Evidentemente la química encontrada para *C. nelsonii* apoyaría su reclasificación como una especie diferente.

Otros terpenoides

En 1977 Chávez aisló la caleicina II (**46**), un derivado del junenol; ese mismo año Quijano y colaboradores (1977) reportaron el aislamiento de los triterpenoides acetato de taraxasterilo (**47**) y escualeno (**48**) (Figura 7).

CROMENOS

En *C. ternifolia* se han encontrado cuatro cromenos (Figura 8). Dos de estos compuestos fueron aislados por Quijano y colaboradores (1977), el caleocromeno A (**49**) y B (**50**), los otros dos fueron identificados como 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno (**51**) (Escandón et al., 2012; 2017a) y 6-acetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno (**52**) (Escandón et al., 2017b).

ALQUINOS

Al igual que en el caso de los cromenos, a la fecha sólo se han caracterizado cuatro alquinos (Figura 9): 1*E*,7*E*,9*E*,15*E*-heptadecatetraen-11,13-diino (**53**), 2*E*,8*E*,10*E*,16*E*-heptadecatetraen-4,6-diin-1-ol (**54**), acetato de 2*E*,8*E*,10*E*,16*E*-heptadecatetraen-4,6-diino (**55**) (Bohlmann & Zero, 1977), y 4*E*,6*E*,10*E*,12*E*-tetradecatetraen-8-in-1-ol (**56**) (Quijano, 1977).

FLAVONOIDES

Los flavonoides (Figura 10) constituyen el segundo grupo más abundante de compuestos de *C. ternifolia*. Estos incluyen seis flavonas (**57-62**) y tres flavonoles (**63-65**), caracterizados como acacetina (**57**), apigenina (**58**), 3',4'-*O*-dimetil-luteolina (**59**), genkwanina (**60**), 7-*O*-metilacacetina (**61**), 3',4',7-*O*-trimetil-luteolina (**62**), isoramnetina (**63**), kaempferol (**64**) y quercetina (**65**) (Herz & Kumar, 1980; Martínez, 1987; Escandón et al., 2012; 2017a; Köhler et al., 2002; Salaga et al., 2016).

Tabla 1. Lactonas sesquiterpénicas aisladas de *C. ternifolia*

No.	Lactonas sesquiterpénicas	Referencia
<i>Heliangólidas</i>		
1	Calaxina	Ortega et al., 1970
2	Ciliarina	Ortega et al., 1970
3	Tiglato de budleina A	Herz & Kumar, 1980
4	Goyazensólida	Herz & Kumar, 1980
5	8 β -Metilacriloiloxi-9 α -hidroxiatripliciólida	Lee et al., 1982a
6	8 β -Metilacriloiloxi-9 α -hidroxi-11,13-dihidro-11 α ,13-epoxiatripliciólida	Lee et al., 1982a; Martínez et al., 1987b
7	8 β -Angeloiloxi-11,13-dihidro-11 α ,13-epoxiatripliciólida	Fischer et al., 1984
8	8 β -Metilacriloiloxi-11,13-dihidro-11 α ,13-epoxiatripliciólida	Fischer et al., 1984
9	8 β -Angeloiloxi-15-hidroxi-11,13-dihidro-11 α ,13-epoxiatripliciólida	Fischer et al., 1984
10	8 β -Metilacriloiloxi-15-hidroxi-11,13-dihidro-11 α ,13-epoxiatripliciólida	Fischer et al., 1984
11	8 β -Angeloiloxi-9 α -hidroxi-11,13-dihidro-11 α ,13-epoxiatripliciólida	Fischer et al., 1984
12	Zexbrevina	Herz & Kumar, 1980; Martínez et al., 1987
13	8 β -Tigloiloxicaliculatólida	Herz & Kumar, 1980
14	9 α -Acetoxizexbrevina	Lee et al., 1982a
15	8 β -Angeloiloxi-9 α -hidroxicaliculatólida	Fischer et al., 1984; Ober et al., 1986
16	8 β -Metilacriloiloxi-9 α -hidroxicaliculatólida	Fischer et al., 1984
17	8 β -Angeloiloxi-9 α -acetiloxicaliculatólida	Ober et al., 1986; Wu et al., 2011
18	8 β -Angeloiloxi-9 α -acetoxiternifolina	Lee et al., 1982b
19	8 β -Angeloiloxi-9 α -(2-metilbutanoil) ternifolina	Lee et al., 1982b
20	Erioflorina	Ober et al., 1986
21	Acetilerioflorina	Martínez et al., 1987a
22	1-oxozacatechinólida	Bohlmann & Zdero, 1977
23	1 α -acetoxizacatechinólida	Bohlmann & Zdero, 1977
<i>Germacranólidas</i>		
24	Caleina A	Quijano et al., 1979; Herz & Kumar, 1980; Lee et al., 1982a; Ober et al., 1986; Escandón et al., 2017
25	Caleina B	Quijano et al., 1979; Herz & Kumar, 1980; Wu et al., 2011
26	Caleina C	Herz & Kumar, 1980; Lee et al., 1982a; Escandón et al., 2017
27	Caleina D	Herz & Kumar, 1980; Wu et al., 2011
28	Caleina E	Martínez et al., 1987a
29	Caleina F	Martínez et al., 1987a
30	Derivado de caleina (tiglato)	Herz & Kumar, 1980
31	Derivado de caleina (tiglato)	Herz & Kumar, 1980
32	Desacetilcaleina A	Ober et al., 1986
33	Calealactona E	Wu et al., 2011
34	Calealactona C	Wu et al., 2011
35	Calealactona D	Wu et al., 2011
36	2,3-Epoxicalcina	Ober et al., 1986
<i>Guayanólidas</i>		
37	8 β -Angeloiloxileptocefálida	Ober et al., 1986

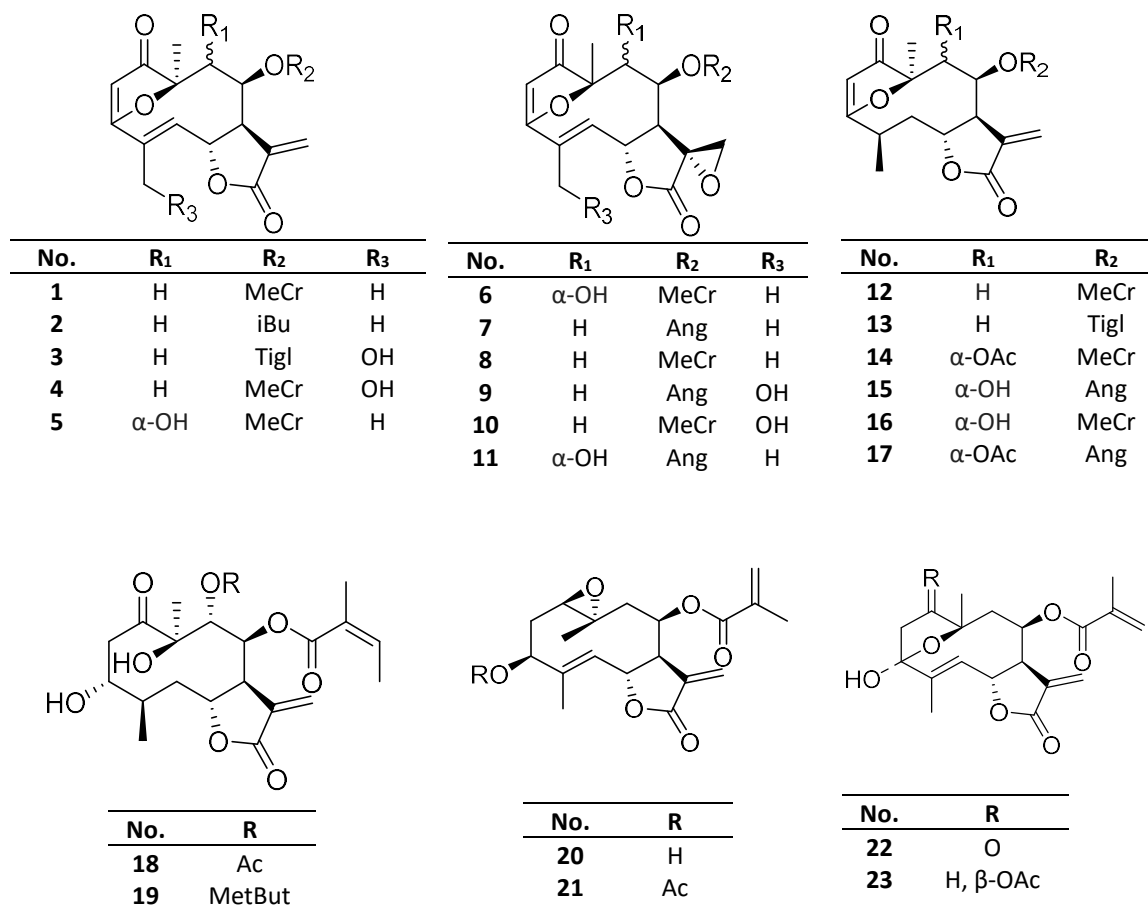
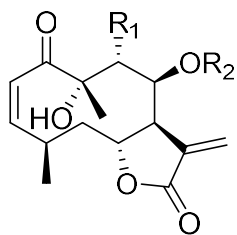
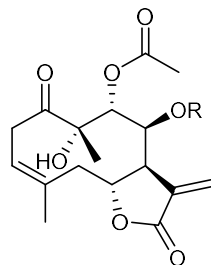


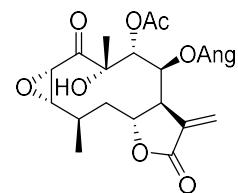
Figura 5. Estructuras de lactonas sesquiterpénicas listadas en la Tabla 1.



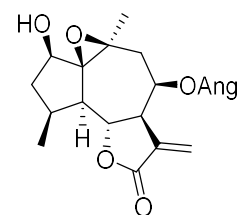
No.	R ₁	R ₂
24	OAc	Ang
25	OAng	Ac
26	OAc	MeCr
27	OMeCr	Ac
28	H	MeCr
29	H	Tigl
30	OAc	Tigl
31	Tigl	OAc
32	OH	Ang
33	H	Ang



No.	R
34	MeCr
35	Ang



36



37

Figura 5. Estructuras de lactonas sesquiterpénicas listadas en la Tabla 1 (continuación).

Tabla 2. Derivados de timol aislados de *C. nelsonii*.

No.	Timoles	Referencia
38	Isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7-hidroxitimol	Martínez et al., 1987b
39	Isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7-isobutiriloxitimol	Martínez et al., 1987b
40	Isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxitimol	Martínez et al., 1987b
41	Isobutirato de 8,9-epoxi-7-isobutiriloxitimol	Martínez et al., 1987b
42	7-Acetoxi-8-hidroxi-9,10-diisobutiriloxitimol	Martínez et al., 1987b
43	8-Hidroxi-9-acetoxi-10-isobutiriloxitimol	Martínez et al., 1987b
44	7-Isobutiriloxi-8,9-dihidroxitimol	Martínez et al., 1987b
45	Isobutirato de 10-acetoxi-8,9-deshidrotimol	Maldonado et al., 1992

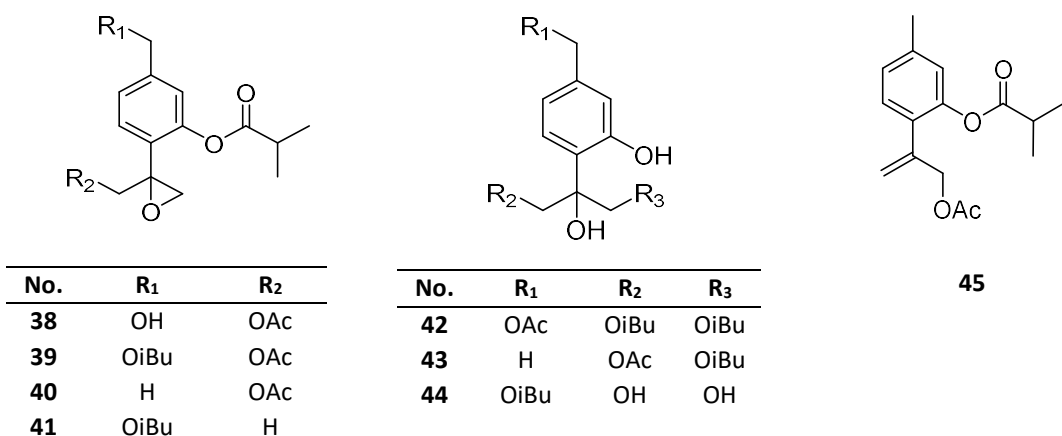


Figura 6. Estructuras de los derivados de timol listados en la Tabla 2.

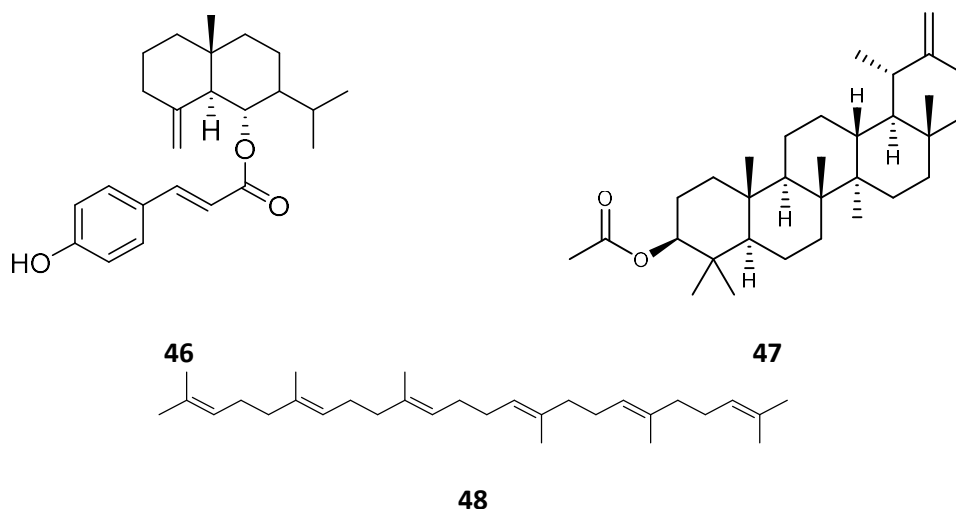


Figura 7. Otros terpenoides aislados de *C. ternifolia*.

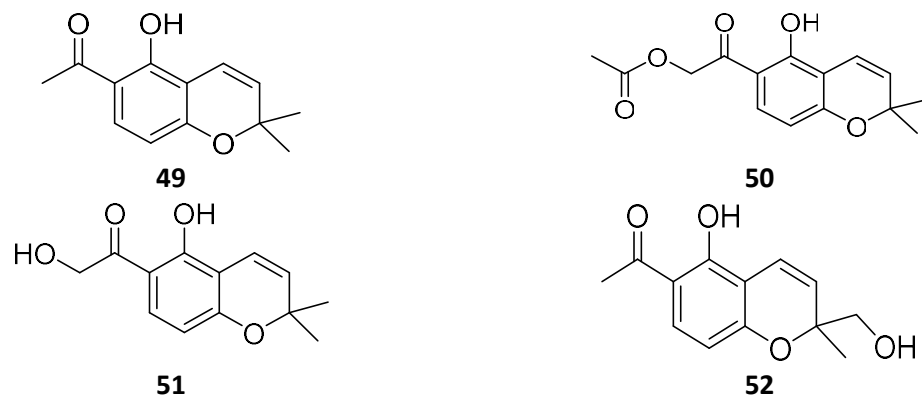
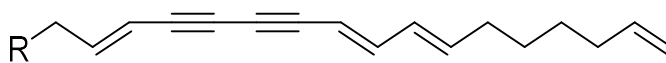
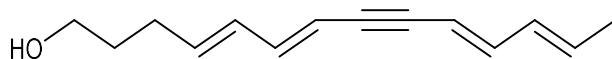


Figura 8. Cromenos aislados de *C. ternifolia*.

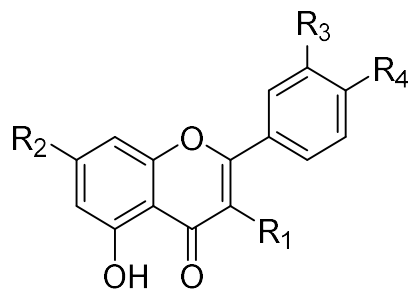


No.	R
53	H
54	OH
55	OAc



56

Figura 9. Alquinos aislados de *C. ternifolia*.



No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
57	H	OH	H	OMe
58	H	OH	H	OH
59	H	OH	OMe	OMe
60	H	OMe	H	OH
61	H	OMe	H	OMe
62	H	OMe	OMe	OMe
63	OH	OH	OMe	OH
64	OH	OH	H	OH
65	OH	OH	OH	OH

Figura 10. Flavonoides de *C. ternifolia*.

OTROS METABOLITOS

Dos cumarinas simples, la herniarina (**66**) y la escoparona (**67**) (Escandón et al., 2017b), y dos fenilpropanoides ubicuos, los ácidos clorogénico (**68**) (Salaga et al., 2016) y 3,5-di-cafeoil-quínico (**69**) (Escandón et al., 2012; 2017a), también fueron caracterizados en *C. ternifolia* (Figura 11).

ACEITE ESENCIAL

A pesar de los numerosos estudios químicos sobre *C. ternifolia*, solo uno ha descrito la composición del aceite esencial obtenido por hidrodestilación. El aceite contiene principalmente compuestos de tipo mono- y sesquiterpenoides. Los componentes volátiles más abundantes son el caleocromeno A, óxido de cariofileno, espatulenol, alcanfor y curcumenol (Escandón et al., 2017b) (Tabla 3).

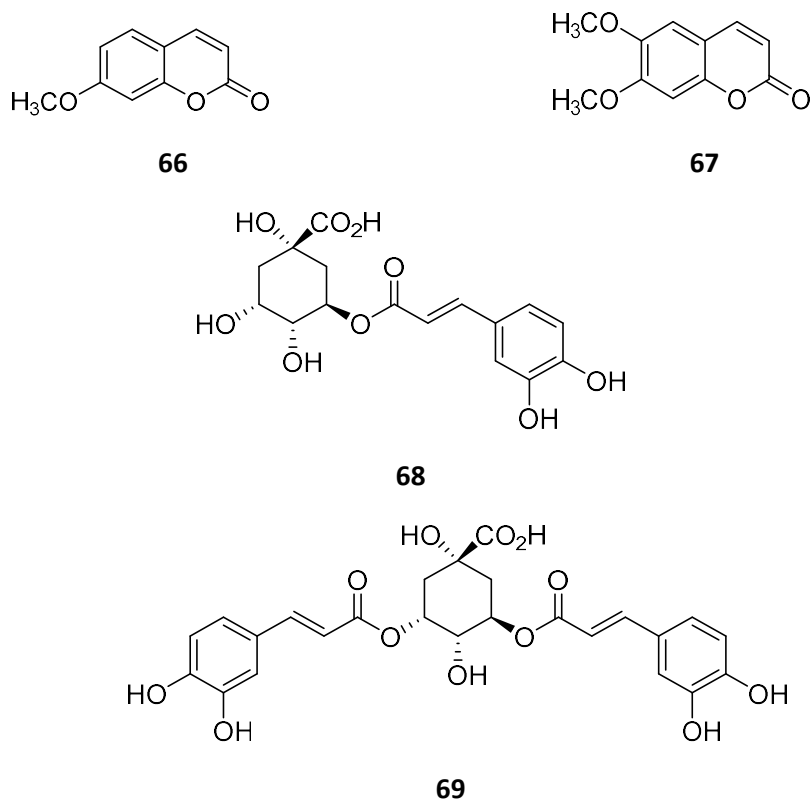


Figura 11. Otros metabolitos aislados de *C. ternifolia*.

Tabla 3. Composición del aceite esencial de *C. ternifolia*.

No.	Compuesto	Contenido (%)	No.	Compuesto	Contenido (%)
1	Óxido de aromadendreno 2	0.22	17	<i>cis</i> - α -Farneseno	0.64
2	α -Bisabolol	1.34	18	Germacreno A	1.10
3	δ -Cadineno	1.09	19	Germacreno D	0.33
4	τ -Cadinol	1.33	20	Hediculariol	0.26
5	α -Calacoreno	0.02	21	Epóxido de humuleno-(II)	0.54
6	Calameneno	0.64	22	Óxido de ledeno-(II)	2.05
7	Caleocromeno A	19.92	23	(<i>E</i>)-nerolidol	3.01
8	Canfeno	1.31	24	α -Ocimeno	0.31
9	Alcanfor	12.47	25	α -Pinoeno	1.19
10	Carotol	2.83	26	β -Pinoeno	1.78
11	β -Cariofileno	2.50	27	S-Pinocanfeno	2.11
12	Óxido de cariofileno	13.0	28	Pinocarvona	0.51
13	β -Cubebeno	0.15	29	α -Selineno	0.33
14	Curcumeno	7.10	30	Espatuleno	12.95
15	Eucaliptol	0.60	31	1,2,3-Trimetilciclopenteno	2.11
16	β -Eudesmol	4.28			

(Escandón et al., 2017b)

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS

Los primeros estudios farmacológicos de *C. ternifolia* fueron realizados en el Instituto Médico Nacional (IMN) a finales del siglo XIX. En el *Ensayo para Materia Médica, volumen II* se describen varios experimentos en perros, conejos y palomas.

Las investigaciones realizadas en el IMN concluyeron que la administración del polvo de la planta a la dosis de 10 g/kg producía evacuaciones en perros. Las infusiones también resultaron purgantes y eméticas en estos animales. Según la investigación no se encontraron indicios de que los tratamientos modificaran la digestión. El extracto hidroalcohólico y un principio amargo obtenido de un extracto alcohólico provocó los mismos efectos que la infusión. En la publicación del IMN, también se señala que no se observaron efectos tóxicos tras la administración de los preparados antes mencionados (Altamirano et al., 1898).

Tras el reporte de MacDougall acerca del uso que los chontales de Oaxaca hacían de la hoja de la planta, Mayagoitia y colaboradores (1986) realizaron estudios conductuales y electroencefalográficos en gatos y en voluntarios humanos sanos. Este grupo de trabajo utilizó material vegetal proveniente de Tehuantepec y realizaron sus estudios con extractos de hexano y metanol obtenidos por medio de extracción con Soxhlet. Para los estudios en gatos utilizaron las dosis de 2, 4, 6, 8 y 10 mg/kg de ambos extractos y para los estudios en humanos establecieron la dosis 30 mg del extracto de hexano, y 86 mg del de metanol. Estos extractos se administraron bajo la forma de cápsulas.

En los experimentos con gatos los dos extractos ocasionaron cambios de conducta, somnolencia, ataxia, salivación, náuseas y vómitos ocasionales. Estos últimos efectos pudieron ser consecuencia de una irritación gástrica. De los estudios en gatos sólo se pudo concluir que los trazos electroencefalográficos resultaron muy distintos a los provocados por la ketamina, quipazina, fenciclidina y SKF-10047, utilizados como controles de sustancias alucinógenas o disociativas.

En el estudio de tipo doble ciego con los voluntarios, se observó que los extractos, administrados dos horas antes del registro, incrementaron ligeramente tanto el tiempo de reacción como las ondas lentas; las ondas presentaban una frecuencia menor a un hercio y una amplitud alta. Los extractos no modificaron la frecuencia de respiración o cardíaca significativamente, ni tampoco la respuesta electrodérmica. Durante el sueño, sin embargo, se observaron cambios en los registros; así, la frecuencia del estado de vigilia aumentaba, pero la del sueño de onda lenta disminuía. Los otros estados del sueño no sufrieron modificación alguna. Los autores concluyeron que estos efectos podían deberse a la presencia de sustancias hipnóticas en la planta. Finalmente, encontraron que los extractos inducían episodios de imágenes hipnagógicas o sueños vívidos durante el sueño de onda lenta. Este último efecto podría ser el fundamento del uso de la planta como agente inductor y potenciador de los sueños, en un estado de conciencia, así como para la adivinación basada en los sueños (Mayagoitia et al., 1986).

Años más tarde, Salaga y colaboradores (2016) realizaron un estudio para establecer el perfil neurofarmacológico de la planta en ratones albinos machos de la cepa Swiss, tratados oralmente y por vía intragástrica con diferentes dosis del extracto acuoso y administrados una hora antes de cada experimento; en el caso de los experimentos de curso temporal el extracto se administró 15, 30, 60, 120 y 240 minutos antes de la prueba. Con el propósito de medir el efecto sobre un estado de ansiedad, se utilizaron las pruebas de laberinto elevado en cruz; y de campo abierto, para evaluar su posible efecto antidepresivo se emplearon las pruebas de nado forzado, y de fuerza muscular de agarre. El efecto potencial anticonvulsivo se determinó en un modelo de convulsiones inducidas con electroshock y pentilentetrazol, a las dosis de 200, 400, y 800 mg/kg. Finalmente, el posible efecto antinociceptivo se determinó mediante los modelos de placa caliente y de estiramiento abdominal inducido por ácido acético a la dosis de 200 mg/kg. El extracto acuoso ensayado no demostró efectos ansiolíticos, antidepresivos o anticonvulsivos. Tampoco se observó efecto antinociceptivo en el modelo de placa caliente a la dosis de 200 mg/kg. La única actividad detectada fue la antinociceptiva en el modelo de estiramiento abdominal. Es un trabajo poco confiable, pues el ensayo se realizó a una sola dosis y no se utilizaron controles positivos.

Segura y colaboradores (2010) ya habían reportado el efecto antinociceptivo de un extracto de metanol, y sus fracciones, de la planta adquirida comercialmente bajo el nombre de prodigiosa. Para esto, se utilizó la prueba de estiramiento abdominal inducida por ácido acético en ratones albinos cepa Swiss, y se utilizaron dosis de 25 y 50 mg/kg en el caso del extracto y de 30 mg/kg para las fracciones. Estos autores también detectaron un efecto antiinflamatorio del extracto en una prueba de edema plantar inducido por carragenina en ratas, a las dosis de 150 y 300 mg/kg, el cual se atribuyó a un flavonoide no identificado. Este flavonoide disminuyó la producción de prostaglandina E2 (PGE2) en un modelo de macrófagos activados por LPS (1 µg/mL). En este trabajo no se realizaron curvas dosis-respuesta, ni se identificaron los principios activos.

Cabe señalar que con anterioridad Venegas y colaboradores (2002) establecieron el efecto antiinflamatorio de un extracto acuoso (10 y 100 mg/kg) de la planta en el modelo

de edema plantar inducido por carragenina en ratas macho de la cepa Wistar. También observaron que el extracto disminuía la migración de neutrófilos en la cavidad peritoneal, a las mismas dosis. El efecto de la dosis de 100 mg/kg fue similar al de la dexametasona (1 mg/kg) e indometacina (10 mg/kg). En el estudio de Venegas no se indica el origen de la planta. El mecanismo de acción del efecto antiinflamatorio también podría proceder mediante una interferencia del factor nuclear NF- κ B, como lo había demostrado Bork y colaboradores (1997) al ensayar un extracto de etanol elaborado a partir de las hojas de la planta.

Salaga y colaboradores (2015) reportaron el efecto antiespasmódico y antidiarreico de la planta; el primero se comprobó *ex situ* utilizando un modelo de órgano aislado. Los resultados de esta evaluación indicaron que un extracto metanólico de las partes aéreas de la planta y una fracción soluble en diclorometano de éste ($10^{-4.6}$ - $10^{-1.6}$ mg/mL) inhibían las contracciones del musculo liso longitudinal de colon de ratón estimulado eléctricamente; los valores de CI_{50} fueron de 16.66 ± 1.54 μ g/mL y 18.48 ± 1.22 μ g/mL, respectivamente. Lamentablemente no se utilizaron controles positivos para comparar el efecto. *In vivo*, la fracción soluble de diclorometano (100, 200, 300 mg/kg) incrementó el tiempo de expulsión de una perla en colón en ratones macho de la cepa C57BL/6N a las dos dosis más altas, e inhibió el tránsito gastrointestinal en un modelo de diarrea inducido por aceite de castor, a la dosis de 200 mg/kg; dicho efecto resultó mayor en relación con el demostrado por la loperamida a la dosis de 1 mg/kg. En este caso se utilizó una sola dosis para medir el efecto mencionado. En este grupo de experimentos recién descritos, el extracto acuoso no demostró actividad alguna. Cabe destacar que en este mismo trabajo los autores demostraron que la fracción soluble en diclorometano (200 mg/kg, p.o.) presentaba un efecto antinociceptivo en ratones de la cepa C57BL/6N en un modelo de estiramiento abdominal inducido por aceite de mostaza. De nueva cuenta, en este experimento no se utilizó control positivo y se evaluó una sola dosis.

El potencial antidiabético de la especie también ha sido explorado con detalle. En un primer estudio, Ramírez y colaboradores (2012) demostraron que el extracto hidroalcohólico de la planta a una concentración de 1 mg/mL inhibía en un 60 % la actividad

enzimática de un raspado intestinal de rata Sprague Dawley. Posteriormente Escandón y colaboradores (2012, 2017a) comprobaron que el preparado tradicional, es decir, la infusión (EA) de la planta presentaba un efecto hipoglucemiante en ratones de la cepa ICR, normoglucémicos e hiperglucémicos [nicotinamida (NA)-estreptozotocina (STZ), 40/100 mg/kg] a las dosis de 100 y 316 mg/kg; este efecto se comparó con el de la glibenclamida (10 mg/kg). Este preparado también abatió el pico posprandial durante pruebas de tolerancia a la sacarosa (PTS) y a la glucosa (PTG), a las mismas dosis. En la PTS el efecto fue mejor que el de la acarbosa (5 mg/kg) a la dosis de 316 mg/kg. Finalmente, EA y la fracción obtenida por reparto del EA con CH₂Cl₂ (FD) inhibieron la actividad enzimática de la α -glucosidasa de levadura (CI₅₀ = 0.169 mg/mL vs 1.12 mg/mL para la acarbosa). Esta actividad se determinó mediante un método espectrofotométrico usando el glucósido del *p*-nitrofenol como sustrato. El estudio biodirigido de FD, monitoreado con el ensayo de inhibición enzimática, permitió obtener los principios activos entre los cuales destacan el 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil- 2*H*-cromeno (**51**), la caleína C (**26**), la isoramnetina (**63**) y la quercetina (**65**) con valores de CI₅₀ de 0.42, 0.28, 0.16, y 0.53 mM, respectivamente en comparación con la acarbosa (CI₅₀ = 1.7 mM). Los productos **26** y **63** se comportaron como inhibidores mixtos, de acuerdo con los análisis de cinética enzimática (K_i = 0.41 y 1.91 mM, respectivamente) de Lineweaver-Burk y Dixon. El producto **51**, en cambio, se comportó como un inhibidor no competitivo con un valor de K_i de 0.26 mM, lo cual se encontró en armonía con los estudios de acoplamiento molecular que predicen que este compuesto se une a la enzima en un sitio distante del sitio catalítico (Escandón et al., 2012; 2017a). El caleocromeno A (**49**) y las caleínas A (**24**) y C (**26**) a las dosis de 3.16, 7 y 10 mg/kg disminuyeron significativamente el pico posprandial durante una PTS en ratones ICR, tanto normoglucémicos como hiperglucémicos (NA-STZ, 40/100 mg/kg). En particular, los productos **24** y **26** fueron más activos que la acarbosa (5 mg/kg) a la dosis de 7 mg/kg. Estos resultados son consistentes con la inhibición *in vitro* de la α -glucosidasa. Finalmente, el aceite esencial (AE; 31.6, 100 y 316 mg/kg), obtenido por hidrodestilación, también abatió el pico posprandial durante una PTS. El efecto fue comparable al de la acarbosa (5 mg/kg).

La presencia del producto **49** en el aceite, en un 20 % es consistente con la buena actividad de la esencia (Escandón et al., 2012; 2017a).

Los efectos antiparasitarios de algunos extractos y metabolitos obtenidos de la planta también han sido investigados. Köhler y colaboradores (2002) analizaron la actividad antiparasitaria de dos extractos y sus metabolitos contra dos cepas de *Plasmodium falciparum*: poW (cepa sensible a la cloroquina) y Dd2 (cepa resistente a la cloroquina). Se demostró que el extracto lipofílico (EL) y el extracto metanólico (MA) tuvieron actividad contra ambas cepas del parásito: *P. falciparum* poW [EA CI_{50} = 10.4 mg/ml; MA IC_{50} = 19.7 mg/mL] y *P. falciparum* Dd2 [EA IC_{50} = 24.3 mg/mL; MA IC_{50} = 19.5 mg/mL]. El fraccionamiento biodirigido del EL permitió el aislamiento de los principios activos entre los cuales destacan cuatro flavonas: 7-*O*-metilacetina (**61**): poW, IC_{50} = 13.6 mg/mL, Dd2, IC_{50} = 10.5 mg/mL, apigenina (**58**): poW, IC_{50} = 14.6 mg/mL, Dd2, IC_{50} = 25.0 mg/mL, genkwanina (**60**): poW, IC_{50} = 5.4 mg/mL, Dd2 CI_{50} = 8.1 mg/mL y 3',4',7-*O*-trimetiluteolina (**62**): poW, CI_{50} = 5.9 mg/mL, Dd2 no determinada. Por otro lado, Wu y colaboradores (2011) demostraron la actividad contra *Leishmania donovani* y contra *P. falciparum* (clon D6 y clon W2) y antimicrobiana contra *Mycobacterium intracellulare* de algunos de metabolitos aislados de la planta. En el caso del efecto antileishmánico los resultados fueron los siguientes: 8 β -angeloiloxi-9 α -acetiloxicaliculatólida (**17**): CI_{50} =3.8 mM, caleina B (**25**): CI_{50} =4.0 mM, caleina D (**27**): CI_{50} =2.2 mM, calealactona E (**33**): CI_{50} = 8.5 mM, calealactona C (**34**): CI_{50} = 1.9 mM y calealactona D (**35**): CI_{50} = 4.5 mM. En este ensayo se utilizó pentamidina como control positivo (CI_{50} = 2.9 mM). Respecto al efecto contra *Plasmodium*, sólo se ensayaron tres de los metabolitos mencionados anteriormente y los resultados fueron los siguientes: **25**: clon D6 CI_{50} = 5.2 mM; clon W2 CI_{50} = 4.7 mM, **27**: clon D6 CI_{50} = 3.7 mM; clon W2 CI_{50} = 3.2 mM, **33**: clon D6 CI_{50} = 6.6 mM; clon W2 CI_{50} = 4.9 mM. En esta prueba se utilizó cloroquina como control positivo (D6; CI_{50} = 0.1 mM, W2; CI_{50} = 0.5 mM). Finalmente, este grupo de trabajo reportó que **34** tuvo una actividad antibacteriana débil contra *Mycobacterium intracellulare* (CI_{50} =44.0 μ M), no obstante, no mencionan el uso de algún control positivo. En este trabajo no se evaluó la actividad de los extractos. Finalmente, en otro estudio se comprobó que los extractos de cloroformo, metanol y agua carecen de

efecto fasciolicida *in vitro*; la evaluación se realizó sobre metacercarias del parásito (Vera et al., 2008).

En una investigación reciente publicado por Martínez y colaboradores (2021) se encontró que el EA de las partes aéreas de la planta posee efectos antidepresivo y ansiolítico en ratas y ratones, a las dosis entre 0.5-50.0 mg/kg. Además, a una dosis de 100 mg/kg tuvo un efecto sedante leve en ratas, el cual se asocia con un incremento significativo de sueños de onda lenta y un aumento en las frecuencias rápidas del hipocampo durante el sueño REM. Estos resultados contrastan con los hallazgos publicados anteriormente por Salaga y colaboradores (2016), donde se determinó que la dosis de 100 mg/kg era la mínima para producir somnolencia en ratas. El efecto ansiolítico demostrado por Martínez y colaboradores (2021), se determinó con el modelo del laberinto elevado en cruz; el efecto se presentó a partir de la administración de 0.5 mg/kg a ratones, mismo que se perdió por completo a la dosis de 50 mg/kg del EA administrado 30 min antes de la prueba. A otro grupo de ratones le fue administrado diazepam (1 mg/kg, i.p. 30 min antes de la prueba) como control positivo. Por otra parte, se encontró un efecto ansiolítico en ratas en este mismo modelo tras la administración triple (24, 5 y 1 h antes de la prueba) de una dosis de 6.25 mg/kg del EA; la acción se mantuvo hasta la dosis de 50 mg/kg. De nueva cuenta se administró diazepam (2 mg/kg, i.p. 30 min antes de la prueba) como control positivo.

El efecto antidepresivo se determinó en ratones con los modelos de nado forzado y suspensión de cola a las dosis de 1, 5 y 10 mg/kg. En el segundo modelo el máximo efecto se observó a la dosis de 5 mg/kg, para ambas pruebas se administró clomipramina (25 mg/kg, i.p. 30 min antes de cada prueba) como control positivo. El efecto antidepresivo también se analizó en ratas a las dosis de 25 y 50 mg/kg en la prueba de nado forzado, utilizando desipramina (10 mg/kg, i.p. 24, 5 y 1 h antes de la prueba) como control positivo. El EA a la dosis de 100 mg/kg (seleccionada a partir de su estudio piloto) también tuvo efecto sobre la distribución temporal del ciclo sueño-vigilia; el EA estimuló el sueño de onda lenta y aumentó las frecuencias rápidas del hipocampo durante el sueño REM ya que en esta etapa indujo cambios funcionales en el hipocampo al aumentar el poder relativo de la banda gamma (31-50 Hz), mientras que redujo el poder absoluto de bandas de frecuencia más

lentas, como las delta (1.0-3.5 Hz) y theta (4.0-7.0 Hz), respecto al grupo control. Además, en este ensayo se administró diazepam a otro grupo de ratas (4 mg/kg, i.p.) y se observó que este fármaco altera la organización del sueño de manera muy distinta al EA.

En la Tabla 4 se resumen los estudios farmacológicos realizados sobre extractos y compuestos puros obtenidos de *C. ternifolia*, incluyendo el mecanismo de acción en aquellos casos en que fueron determinados, y las referencias pertinentes.

De manera adicional, en la Tabla 5 se resumen las actividades farmacológicas y mecanismos de acción más relevantes de productos selectos aislados de *C. ternifolia*, establecidos en otros estudios no relacionados con la planta.

Tabla 4. Actividades de los extractos y compuestos establecidas en estudios sobre *C. ternifolia*

Compuesto o extracto	Actividad/Mecanismo de acción	Referencia
Extractos elaborados con hexano (HE) y metanol (ME) a partir de la planta recolectada en Tehuantepec, Oaxaca.	El HE provocó ataxia, contracción muscular nasal y maxilar, movimientos de cabeza pendulares, salivación, náusea, vómito, somnolencia, arcadas, salivación y cambios en el electroencefalograma (EEG) en gatos. El ME indujo efectos similares. En un estudio doble ciego con voluntarios sanos se observó que los extractos incrementaron ligeramente el tiempo de reacción y las ondas lentas. Durante el sueño los EEGs mostraron cambios pequeños; así, la frecuencia del estado de vigilia aumentaba, pero la del sueño de onda lenta disminuía. Los extractos produjeron episodios de imágenes hipnagógicas o sueños vívidos durante el sueño onda lenta.	Mayagoitia et al., 1986
Extracto acuoso (EA)	EA demostró un efecto hipoglucemiante en conejos temporalmente hiperglucémicos. Control positivo: tolbutamida (20 mg/kg). Control negativo: agua.	Roman et al., 1992; Hernández et al., 2002
Extracto etanólico (EE) de las hojas: no se especifica sitio de recolección.	Antiinflamatorio <i>in vitro</i> en un modelo de células HeLa tratadas con el extracto (100 mg/mL) y posterior estimulación con el éster de forbol. Interfiere con la activación del factor nuclear NF-κB de acuerdo con un ensayo de cambio de la movilidad electroforética.	Bork et al., 1997
Los extractos consecutivos de éter de petróleo-acetato de etilo 1:1 (EL) y de metanol-agua 8:2 (MA) se prepararon a partir de las hojas de material recolectado en La Paz, El Salvador. Los principios activos fueron los flavonoides apigenina (58), genkwanina (60), 7- <i>O</i> -metilacetina (61) y 3',4',7- <i>O</i> -trimetiluteolina (62).	Los extractos fueron activos contra <i>Plasmodium falciparum</i> poW [EL Cl ₅₀ = 10.4 mg/mL; MA Cl ₅₀ = 19.7 mg/mL] y Dd2 [EA Cl ₅₀ = 24.3 mg/mL; MA Cl ₅₀ = 19.5 mg/mL]. Metabolitos activos contra <i>Plasmodium falciparum</i> : 58 : poW, Cl ₅₀ = 14.6 mg/mL, Dd2 Cl ₅₀ = 25.0 mg/mL, 60 : poW, Cl ₅₀ = 5.4 mg/mL, Dd2 Cl ₅₀ = 8.1 mg/mL 61 : poW, Cl ₅₀ = 13.6 mg/mL, Dd2 Cl ₅₀ = 10.5 mg/mL, y 62 : poW, Cl ₅₀ = 5.9 mg/mL. Controles positivos: artemisinina poW, Cl ₅₀ = 0.0008 µg/mL y Dd2, Cl ₅₀ = 0.004 µg/mL, y cloroquina poW, Cl ₅₀ = 0.008 µg/mL y Dd2, Cl ₅₀ = 0.073 µg/mL.	Köhler et al., 2002

Tabla 4. Actividades de los extractos y compuestos establecidas en estudios sobre *C. ternifolia* (Continuación)

Compuesto o extracto	Actividad/Mecanismo de acción	Referencia
EA preparado a partir de las hojas	Se encontró actividad antiinflamatoria (10 y 100 mg/kg) en el modelo de edema plantar inducido por carragenina en ratas macho cepa Wistar. Control positivo: indometacina, 10 mg/kg. También inhibe migración de neutrófilos a la cavidad intraperitoneal inducida por la administración de 300 mL de carragenina, a las mismas dosis en un 44 y 61% respectivamente. Controles positivos: indometacina, 10 mg/kg p.o.; dexametasona, 1 mg/kg p.o.	Venegas et al., 2002
Los principios activos aislados a partir de las partes aéreas compradas en Sage Wisdom Botanical en 2009 fueron: 8β-angeloiloxi-9α-acetiloxicaliculatólida (17), caleina B (25), caleina D (27), calealactona E (33), calealactona C (34), calealactona D (35).	Actividad antiprotozoaria contra: <i>Leishmania donovani</i> , 17 : Cl ₅₀ = 3.8 mM; 25 : Cl ₅₀ = 4.0 mM; 27 : Cl ₅₀ = 2.2 mM; 33 : Cl ₅₀ = 8.5 mM; 34 : Cl ₅₀ = 1.9 mM; 35 : Cl ₅₀ = 4.5 mM. Control positivo: pentamidina, Cl ₅₀ = 2.9 mM. <i>Plasmodium falciparum</i> , 25 : clon D6 Cl ₅₀ = 5.2 Mm, clon W2 Cl ₅₀ = 4.7 mM; 27 : clon D6 Cl ₅₀ = 3.7 mM, clon W2 Cl ₅₀ = 3.2 mM; 33 : clon D6 Cl ₅₀ = 6.6 mM, clon W2 Cl ₅₀ = 4.9 mM. Control positivo: cloroquina; D6 Cl ₅₀ = 0.1 mM, W2 Cl ₅₀ = 0.5 mM. Además, 34 mostró una actividad antibacteriana débil contra <i>Mycobacterium intracellulare</i> (Cl ₅₀ =44.0 μM). En este ensayo no se incluyó control positivo.	Wu et al., 2011
Extracto elaborado con metanol (ME) a partir de las hojas adquiridas en el Mercado de Sonora de la Ciudad de México bajo el nombre de Prodigiosa.	ME (25 y 50 mg) y sus fracciones (30 mg/kg) provocaron un efecto antinociceptivo (prueba de estiramiento abdominal con ácido acético en ratones albinos cepa Swiss), y antiinflamatorio (edema plantar inducido por carragenina en ratas a las dosis de 150 y 300 mg/kg). El efecto se atribuyó a un flavonoide no identificado (2 mg/mL) que en un modelo de macrófagos activados por LPS (1 mg/mL) disminuía la producción de prostaglandinas (PGE2). El efecto fue comparable al inducido por IND a la concentración de 10 mg/mL.	Segura et al., 2010
Extracto hidroalcohólico (EtOH 60%) preparado a partir de las partes aéreas de la planta recolectada en Morelos, México.	El extracto (1 mg/mL, 61 % de inhibición) fue activo frente a la α-glucosidasa obtenida de raspado intestinal de rata Sprague Dawley.	Ramírez et al., 2012

Tabla 4. Actividades de los extractos y compuestos establecidas en estudios sobre *C. ternifolia* (Continuación)

Compuesto o extracto	Actividad/Mecanismo de acción	Referencia
EA y su fracción de diclorometano (FD) obtenida por reparto, el aceite esencial (AE) elaborados a partir de las partes aéreas de la planta recolectada en Yecapixtla Morelos, México. Los principios activos fueron caleinas A (24) y C (26), caleocromeno A (49), 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (51), isoramnetina (63) y quercetina (65).	Hipoglucemiante: EA (100 y 316 mg/kg) disminuyó los niveles sanguíneos de glucosa en ratones macho ICR (normoglucémicos e hiperglucémicos) durante un experimento de tipo agudo, en PTG y PTS. AE a las dosis de (31.6, 100 y 316 mg/kg) y los compuestos 24 y 26 (3.16, 7 y 10 mg/kg), y 49 (5.6, 10 Y 31.6 mg/kg) abatieron el pico posprandial durante una PTS. Inhibición de α -glucosidasa de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : EA (CI ₅₀ = 0.169 mg/mL), 26 (CI ₅₀ = 0.28 mM), 51 (CI ₅₀ = 0.42 mM), 63 (CI ₅₀ = 0.16 mM) y 65 (CI ₅₀ = 0.53 mM).	Escandón et al., 2012; Escandón et al., 2017a; Escandón et al., 2017b
EA y EM consecutivos. Fracción soluble en diclorometano (FD) del EM. Los extractos se prepararon partir de las partes aéreas de la planta adquirida comercialmente de la Compañía <i>Maya Ethnobotanicals</i> (Haarlem, Holanda).	Antiespasmódico (EM y FD, 10 ^{-4.6} -10 ^{-1.6} mg/mL) en musculo liso longitudinal de colon estimulado eléctricamente; IC ₅₀ = 16.66 ± 1.54 µg/mL y 18.48 ± 1.22 µg/mL, respectivamente]. <i>In vivo</i> , la FD (100, 200, 300 mg/kg) incrementó el tiempo de expulsión de una perla en colón a las dos dosis más altas. Antidiarreico, (FD, 200 mg/kg) en modelo de diarrea inducida por aceite de castor. Control positivo: loperamida, 1 mg/kg. Todos los experimentos se realizaron en ratones macho de la cepa C57BL/6N.	Salaga et al., 2015
EA preparado a partir de las partes aéreas de la planta y fracción soluble en diclorometano (FD) del extracto metanólico (EM). La planta fue adquirida comercialmente de la Compañía <i>Maya Ethnobotanicals</i> (Haarlem, Holanda).	Antinociceptivo (EA, 200 mg/kg; FD, 200 mg/kg) en los modelos de inhibición de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético o aceite de mostaza, en ratones.	Salaga et al., 2016; Salaga et al., 2015
EA preparado a partir de las partes aéreas de la planta recolectada en Loma Bonita, Oaxaca.	EA demostró poseer efectos robustos ansiolítico (control positivo: diazepam) y antidepresivo (controles positivos: clomipramina y desipramina) en roedores, a dosis entre 0.5 - 50.0 mg/kg administradas por vía oral. Además, a una dosis de 100 mg/kg, p.o. tuvo un efecto sedante leve en ratas, el cual se asocia con un incremento significativo de sueños de onda lenta y un aumento en las frecuencias rápidas del hipocampo durante el sueño REM.	Martínez et al., 2021

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia*^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
Lactonas sesquiterpénicas			
4	Goyanzensólida	<p>Esquistosomicida (contra <i>Schistosoma mansoni</i>). Tripanocida <i>in vitro</i>; <i>in vivo</i>.</p> <p>Antioxidante: inhibe el estallido respiratorio de leucocitos polimorfonucleares. Antiplasmódico contra <i>Plasmodium falciparum</i>. Antimicobacterino: inhibe las células avirulentas o atenuadas H37Ra. Citotóxico contra células NCI-H187 (carcinoma de células pequeñas de pulmón). Citotóxico contra células HT-29 (adenocarcinoma de colon): inhibe el factor NF-κB (factor nuclear de transcripción potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). Antitumoral: inhibe el factor NF-κB.</p> <p>Inhibidor de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa de <i>Leishmania major</i> (LmDHODH) Hipouricemiente: inhibe la enzima xantina oxidasa (XO). Actividad uricosúrica (promueve la excreción de ácido úrico).</p>	<p>Vichnewski et al., 1975 Fuzer et al., 2000; Marques et al., 2019 Kanashiro et al., 2006 Vongvanich et al., 2006 Vongvanich et al., 2006 Vongvanich et al., 2006 Ren et al. 2012 Muñoz et al., 2013 Chibli, et al., 2018 Fernandes et al., 2019</p>
3	Tiglato de budleina A	Inhibidor de la enzima LmDHODH.	Chibli, L. A. et al., 2018
34	Calealactona C	Antileishmánico.	Caldas et al., 2018a
26	Caleina C	<p>Antileishmánico. Citotóxico (antimitótico) contra células MCF-7 (de cáncer de mama): reduce el nivel de expresión de los genes de la aurora cinasa B (AURKB) y de la cinasa tipo polo-1 (PLK1), en células MCF-7.</p>	<p>Caldas et al, 2018a Caldas et al., 2018b</p>
27	Caleina D	<p>Gastroprotector. Inhibidor de la adipogénesis en células preadipocíticas de ratón (3T3-L1).</p>	<p>Sánchez et al., 2019a Mastuura et al., 2014</p>
20	Erioflorina	<p>Antitumoral: inhibe el factor NF-κB y su actividad transcritora. Tripanocida: despolariza fuertemente la membrana mitocondrial del parásito <i>Trypanosoma cruzi</i>.</p>	<p>Blees et al., 2012 Souza et al., 2018</p>
Triterpenoides			

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
48	Escuanleno	<p>Antioxidante y antiinflamatorio: reduce las especies reactivas de oxígeno (EROs) y los niveles de las enzimas óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). Regula negativamente la producción de la interleucina1- β (IL1-β), el factor de necrosis tumoral- α (TNF-α) e IL-6, en células RAW estimuladas con lipopolisacárido (LPS); suprime la carbonilación de proteínas inducida por peróxido de hidrógeno, protege al ADN del daño oxidante, suprime la expresión de la COX-2, IL1-β, mieloperoxidasa, receptor tipo Toll-4 (TLR₄) y TNF-α, e inhibe las vías de señalización de la proteína cinasa activada por el mitógeno p38 y del factor NF-κB.</p> <p>Nefroprotector: inhibe la toxicidad inducida por el cisplatino. Activa la vía de señalización de la proteína cinasa B (AKT), que es el blanco del antitumoral rapamicina en mamíferos (mTOR). Adicionalmente, atenúa el estrés oxidante.</p> <p>Inmunoestimulante.</p> <p>Antigenotóxico.</p> <p>Hipolipidémico: activa los receptores de peroxisoma-proliferador-activado-α (PPARα), los cuales regulan la expresión de genes del metabolismo lipídico.</p> <p>Neuroprotectora: previene la reducción de los niveles de dopamina estriatal.</p> <p>Secretagogo de insulina.</p> <p>Adyuvante en desórdenes cutáneos (dermatitis seborreica y atópica, acné, psoriasis y envejecimiento).</p> <p>Hipocolesterolemiente.</p> <p>Antibacteriana y antifúngica.</p> <p>Detoxicante: funge como adyuvante en la eliminación de xenobióticos no ionizados y estimula el citocromo P450.</p>	<p>Ilekuttige et al., 2018; Lou et al., 2018</p> <p>Sakul et al., 2019</p> <p>Lou et al., 2018</p> <p>Lou et al., 2018</p> <p>Lou et al., 2018</p> <p>Lou et al., 2018</p> <p>Lou et al., 2018</p> <p>Lozano et al., 2018</p> <p>Lozano et al., 2018</p> <p>Lozano et al., 2018</p>
47	Acetato de taraxasterilo	<p>Antiinflamatoria: inhibe la inflamación inducida por promotor de tumores, reduce las EROs y las especies reactivas de nitrógeno (ERNs); modula la producción de la proteína de choque térmico 72 (hsp72) en neutrófilos de humano.</p> <p>Agente quimiopreventivo débil.</p>	<p>Yasukawa et al., 2010; Singh et al., 1991; Pérez et al., 2005</p> <p>Takasaki et al., 1999</p>

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Antinociceptiva.	Bahadir et al., 2010; Badahir et al., 2015; Martínez et al., 2017
		Inhibitoria moderada contra la acetilcolinesterasa. Antihepatitis.	Boga et al., 2014 Ijima et al., 1994
		Antiemética.	Kinoshita et al., 1996
		Antiespasmódica/espasmogénica.	Kirimer et al., 1997
		Antineuroinflamatoria en células de glioma de rata (C6): disminuye la liberación de las citocinas proinflamatorias, TNF- α e interferón- γ (IFN- γ).	Srivastava et al., 2014
Flavonoides			
57	Acacetina	Neuroprotectora: inhibe la despolarización provocada por la liberación de glutamato, reduce la concentración de Ca ²⁺ libre citosólico en los sinaptosomas; inhibe la degeneración de neuronas dopaminérgicas y la depleción de los niveles de dopamina; reduce la expresión de la molécula adaptadora de unión a calcio ionizado (Iba1), TNF, pro-IL-1 β , IL-1 β e IL-6, TLR ₄ , NF- κ B, la proteína NLRP3, procaspasa-1 y caspasa-1; reduce la fosforilación de la cinasa c-Jun N-terminal (JNK), de la proteína cinasa p38 activada por mitógeno (p38 MAPK), de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) /Akt y la glucógeno sintasa cinasa 3- β (GSK-3 β). Anti-Alzheimer ya que inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y las monoaminoxidasas (recombinantes) A y B (MAO-A y MAO-B), inhibe la producción de óxido nítrico (NO), de prostagladina E2 (PGE2), la expresión de la iNOS y la COX-2; disminuye las citocinas TNF- α e IL-1 β ; bloquea la activación del factor NF- κ B y de p38; regula la transcripción de la enzima de escisión β amiloide (BACE1) y de la proteína precursora amiloide; reduce la producción de la proteína β amiloide.	Semwal. et al., 2019 Semwal et al., 2019

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		<p>Cardioprotectora: Suprime el flujo de los canales rectificadores retardados ultrarrápidos de K⁺. Inhibe las corrientes de salida transitoria de K⁺ hKv4.3 en los miocitos auriculares de humanos; prolonga la duración del potencial de acción. Reduce la concentración de malondialdehído. Inhibe la lipoperoxidación y la XO, activa las vías de señalización de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) y de las PI3K/Akt. Disminuye la apoptosis y la producción de EROs por efecto de la reducción de la proteína pro-apoptótica Bax, así como de la caspasa 3 escindida. Induce el incremento de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2. Suprime la liberación de TLR₄ e IL-6, y aumenta la liberación de IL-10.</p>	Semwal et al., 2019
		<p>Hipotensora. Antiinflamatoria y antinociceptiva: disminuye la concentración de IL-6, IL-8, molécula de adhesión intracelular-1 y eotaxina-1, inhibe la COX-2, la producción de NO, previene la activación transcripcional de la iNOS y de la COX-2, reduce la translocación del factor NF-κB, regula la iNOS, COX-2, superóxido dismutasa (SOD) y heme oxigenasa 1, suprime la generación de EROs e incrementa las actividades de la heme oxigenasa 1 y del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2). Antiartrítica reumatoide: inhibe la fosforilación de las proteínas p38 y JNK 1/2, reduce la expresión de las metaloproteinasas de matriz (MMP): MMP-1,-3 y -13 en sinoviocitos tipo fibroblasto, reduce los niveles de anticuerpos IgG e IgG1, disminuye los niveles de linfocitos Th17, expande las células T_{reg}, inhibe la proliferación de las células T y la expresión del coactivador transcripcional con motivo de unión a dominios PDZ.</p>	Semwal et al., 2019
		<p>Anticancerígena: inhibe la PI3K, la fosforilación de tirosina del transductor de señales y activador de transcripción (STAT): STAT1 y STAT3, inhibe el nivel de expresión del receptor de muerte del ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL-R1), inhibe la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1α,) activa la cinasa regulada por señal extracelular-1 (ERK-1) y la ERK-2, mitiga el efecto de la posición del telómero, desprotege los telómeros contra la respuesta al daño de ADN, incrementa la formación de EROs, el colapso de MMP, la liberación del citocromo c, la activación de la caspasa-3 y la apoptosis, en ratones con leucemia crónica linfocítica.</p>	Semwal et al., 2019

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Preventiva del envejecimiento: incrementa la resistencia al estrés oxidante y térmico, reduce los niveles intracelulares de EROs, la agregación de lipofuscina, la agregación de la α -sinucleína y el incremento los niveles de las enzimas SOD y catalasa (CAT).	Semwal et al., 2019
		Antioxidante: inhibe moderadamente la lipoperoxidación.	Semwal et al., 2019
		Antidiabética: inhibe la aldosa reductasa.	Semwal et al., 2019
		Antipirética y antinociceptiva: inhibe la liberación de los metabolitos del ácido araquidónico.	Semwal et al., 2019
		Hepatoprotectora: suprime la señalización de TLR ₄ , reduce los niveles de TNF- α , incrementa la concentración de IL-6, mejora el flujo autofágico e inhibe la enzima uridinadifosfatoglucoroniltransferasa 1A1 (UGT1A1).	Semwal et al., 2019
		Antihistamínica: inhibe la liberación anafiláctica de histamina en células cebadas.	Semwal et al., 2019
		Inmunomoduladora: bloquea el canal Kv1.3 e inhibe las células T de humano.	Semwal et al., 2019
		Antibacteriana contra: <i>Actinomyces naeslundii</i> , <i>Actinomyces israelii</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Semwal et al., 2019
		Antifúngica contra <i>Candida albicans</i> .	Semwal et al., 2019
		Antiviral: inhibe la replicación del virus humano del herpes simple-1 (HSV-1), la síntesis de proteínas en células infectadas por dicho virus, la expresión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de su proteasa.	Semwal et al., 2019
		Antiparasitaria moderada contra <i>Leishmania donovani</i> .	Semwal et al., 2019
		Hipouricémica: inhibe la XO.	Semwal et al., 2019
		Antimelanogénica: inhibe la tirosinasa.	Semwal et al., 2019
58	Apigenina	Antiinflamatoria: disminuye la liberación de NO y de la PGE ₂ , y la expresión de TNF- α , IL-1 β , IL-6 y COX-2; reduce la activación del factor NF- κ B dependiente de TLR ₄ ; inhibe la secreción de TNF- α .	Dorjsembe et al., 2017; Kim, A. & Lee, C. S., 2018; Mohammad et al., 2017; Palacz et al., 2017; Xie et al., 2019
		Antidiabética: aumenta la secreción de insulina, disminuye la absorción de glucosa y estimula la síntesis de glucógeno; inhibe a la proteína-tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B), la enzima α -glucosidasa y la enzima α -amilasa.	Bouyahya et al., 2020; Chen et al., 2019; Li et al., 2018

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		<p>Neuroprotectora: previene la liberación excesiva de glutamato, atenúa la regulación positiva del factor NF-κB, inhibe las citocinas y enzimas proinflamatorias, previene la reducción de factores neurotróficos, regula negativamente la agregación de la α-sinucleína, regula positivamente la expresión de la tirosina hidroxilasa (TH) y del receptor de dopamina D2 (D2R); suprime la producción de IL-31 y IL-33 en astrocitos; regula positivamente la señalización entre proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo de ratones; reduce la inflamación regulada por TLR4/NF-κB, reduce los canales Cav2.1 y Cav2.2 en terminales nerviosas de hipocampo de rata, reduce la liberación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y los niveles de EROS intracelulares en células PC12, regula positivamente el BDNF, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, suprime la expresión de la iNOS y la COX-2, afecta las funciones de células inmunológicas y regula los micro-ácidos ribonucleicos (miARNs). Adyuvante en el tratamiento del síndrome poliquístico ovárico mediante el aumento de la hormona folículo estimulante (FSH) y la progesterona (PG), y la disminución del estrógeno, la testosterona y la hormona luteinizante (LH).</p>	<p>Brimson et al., 2019; Anusha et al., 2017; Che et al., 2020; Sharma et al., 2018; Zhou et al., 2017; Kalivarathan et al., 2020 Darabi et al., 2019</p>
		<p>Antitumoral en combinación con el silenciamiento de la midkina, aumenta los niveles de la proteína fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa (PTEN) e inhibe los efectores de la vía de señalización de las MAPK; reduce el flujo mediado por la proteína de resistencia del cáncer de mama; activa una comunicación cruzada entre la proteína p53 y el STAT3; activa la vía apoptótica; funge como citostático y citotóxico, inhibe la activación de la cinasa IκB (IKK), disminuye los niveles de ciclina A, ciclina B1, ciclina E, cinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2), cinasa dependiente de ciclina 1 (Cdc2), y fosfatasa 3 inductora de fase M (Cdc25C), incrementa los niveles de proteínas pro-apoptóticas Bax, Bad y Bak, de la caspasa-3, -7, -9, restaura la localización nuclear de la proteína p53 y bloquea su asociación con la exportina 1 (CRM1), arresta el ciclo celular en fase G0/G1 y en G2/M (células TF1 eritroides y células HL60 mieloides), regula negativamente genes involucrados en la reparación del ADN y el ciclo celular, suprime el translocador 2 de nucleótidos de adenina, regula negativamente el HIF-1α, inhibe la expresión del transportador de glucosa 1 (GLUT1) en células cancerígenas cultivadas, inhibe las enzimas esteroideogénicas, reduce las vías de señalización Wnt/catenina y STAT3, inhibe la transición epitelial-mesenquimal.</p>	<p>Erdogan et al., 2019; Fan et al., 2019; Granato et al., 2017; Pasha et al., 2019; Zhou et al., 2017</p>
		<p>Inhibitoria sobre los transportadores de carbohidratos GLUT2 (glucosa y fructosa), GLUT7 (glucosa y fructosa) y GLUT5 (fructosa).</p>	<p>Gauer et al., 2018</p>
		<p>Antibacteriana contra el estafilococo resistente a la metilina (MRSA) y contra <i>Streptococcus mutans</i>.</p>	<p>Ghoneim et al., 2020; Veloz et al., 2019</p>

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Nefroprotectora: reduce el estrés oxidante; activa la vía de señalización de la Janus cinasa 2 (JAK2) / STAT3.	Hassan et al., 2017; Liu et al., 2017
		Hepatoprotectora: reduce el estrés oxidante, incrementa el ratio de Bcl-2/Bax y suprime las proteínas de la familia caspasa; regula el factor (Nrf2) y el receptor PPAR γ ; incrementa los niveles de glutatión, SOD, reduce las citocinas inflamatorias TNF- α , IL-1 β , e IL-6, incrementa la expresión de genes antioxidantes regulados por Nfr2, elimina EROs, y regula la vía de la proteína Fas/ ligando Fas (FasL)	He et al., 2019; Feng et al., 2017; Zhou et al., 2017
		Inhibitoria sobre la enzima convertidora de angiotensina I (ECA).	Jenis et al., 2017
		Promotor de la osteogénesis mediante la promoción de la formación de osteoblastos, la activación de la vía de transducción de señales Wnt, induce la expresión y la translocación nuclear de la β -catenina.	Jiang et al., 2019
		Inhibitoria sobre la tirosinasa.	Kim, D. H. & Lee, J. H., 2019
		Cardioprotectora: aumenta la expresión de PPAR- γ en miocardio; incrementa los niveles de NO en aorta, inhibe la ECA y la metaloproteasa, reduce la expresión de moléculas de adhesión celular, induce la apoptosis de macrófagos, regula positivamente la expresión de Bcl-2, reduce la vía de señalización de la proteína p38, inhibe la vía de señalización de la esfingosina cinasa 1 (SphK1) / esfingosina 1-fosfato (S1P), modula el balance de citocinas de linfocitos Th1/Th2, inhibe la metaloproteasa-9 de matriz.	Mahajan et al., 2017; Zhou et al., 2017
		Antioxidante y antiapoptótica: reduce el estrés oxidante; regula el factor Nfr2 e incrementa la actividad de las enzimas SOD, CAT y glutatión peroxidasa (GSH-Px).	Mohammad et al., 2016; Ramazan et al., 2017; Zhang et al., 2020
		Inhibitoria sobre la XO.	Nile et al., 2017; Ren et al., 2019; Tüzün et al., 2017
		Preventiva del envejecimiento: reduce el estrés oxidante, mejora la actividad de la AChE e inhibe la apoptosis mediada por mitocondrias; activa la vía de señalización del factor Nrf2.	Oyebode et al., 2020; Sang. et al., 2017
		Inhibitoria sobre la fosfodiesterasa.	Rauf et al., 2019
		Fotoprotectora.	Sánchez et al., 2019b
		Protectora sobre el sistema respiratorio: inhibe la infiltración de eosinófilos en los pulmones, disminuye las citocinas inflamatorias TNF- α , IL-1 β , e IL-6, reduce la expresión de la COX-2 y del factor NF- κ B en los pulmones, inhibe la metaloproteína de matriz, la activación del factor β -1 y las células Th17.	Zhou et al., 2017

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Pancreoprotectora: induce apoptosis en células estelares pancreáticas, inhibe la filtración celular inflamatoria y la necrosis, activa el receptor PPAR γ . Incremento de la densidad y contenido mineral de los huesos por la inhibición de osteoclastos y la activación de osteoblastos.	Zhou et al., 2017 Zhou et al., 2017
59	3',4'-O-Dimetil luteolina	Inhibitoria sobre las enzimas citocromo P450 (1A1, 1A2 y 1B1). Inhibitoria sobre la producción de NO en macrófagos. Vasodilatadora: activa una cascada de señalización específica de NO endotelial y bloquea canales de Ca ²⁺ .	Shimada et al., 2010 Jinag et al., 2017 Abdallah et al., 2020
60	Genkwanina	Citotóxica moderada contra células de carcinoma nasofaríngeo humano (KB) y contra células de murino leucémicas (P-338). Antiplasmódica (contra <i>Plasmodium falciparum</i> cepa PoW que es sensible a la cloroquina & <i>P. falciparum</i> clon Dd2 que es resistente a la cloroquina). Antibacteriana (contra <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Vibrio cholerae</i> & <i>Enterococcus faecalis</i>). Antioxidante. Promotora de contracciones uterinas. Inhibitoria sobre la proteína resistente al cáncer de mama.	Zahir et al., 1996 Kraft et al., 2003 Martini et al., 2004 Martini et al., 2004 Fan et al., 2015 Fan et al., 2019
63	Isoramnetina	Protectora cardiovascular que interviene con las vías de señalización de PI3K/AKT y de NF- κ B. Protectora cerebrovascular. Antiaterosclerótica: activa la vía de señalización del factor Nrf2 e inhibe la proliferación de las células vasculares de músculo liso (SMVC). Protectora endotelial: promueve la liberación intracelular de calcio, inhibe al receptor-1 de LDL oxidada, regula positivamente al ARN mensajero de la caspasa-3 y disminuye la liberación de NO. Antiisquémica del miocardio: inhibe la enzima LDH e induce la apoptosis por la vía del factor NF- κ B.	Gong et al., 2020 Gong et al., 2020 Gong et al., 2020 Gong et al., 2020 Gong et al., 2020

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Antifibrótica del miocardio: inhibe los fibroblastos cardiacos y la síntesis de colágeno, inhibe la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) / proteínas madres en contra decapentapléjicas (Smad).	Gong et al., 2020
		Neuroprotectora: potencia al factor de crecimiento nervioso, desestabiliza los agregados de proteína β-amiloide, mejora los sistemas antioxidantes, la señalización colinérgica y la plasticidad sináptica, reduce la actividad de la AChE.	Gong et al., 2020
		Hipotensora: inhibe los canales de calcio dependientes de voltaje y los canales de calcio operados por receptores de las SMVC, inhibe el incremento intracelular de la concentración de calcio en las células antes mencionadas.	Gong et al., 2020
		Vasodilatadora.	Gong et al., 2020
		Antitrombótica: inhibe la agregación plaquetaria.	Gong et al., 2020
		Hipoglucemiante: activa la vía JAK2/STAT e incrementa la translocación del transportador GLUT4.	Gong et al., 2020
		Antitumoral: inhibe la proliferación de células tumorales, induce la apoptosis, regula negativamente al gen de Bcl-2, regula positivamente al gen de la proteína Bax, inhibe la telomerasa y reduce la expresión de proteínas relacionadas con el bloqueo del ciclo celular.	Gong et al., 2020
		Antiinflamatoria: reprime la expresión de la COX-2.	Gong et al., 2020
		Nefroprotectora: regula negativamente el factor NF-κB.	Gong et al., 2020
		Antifibrótica pulmonar: inhibe la deposición de colágeno, reduce la expresión de colágeno tipo 1 y de la alfa-actina de músculo liso.	Gong et al., 2020
		Adyuvante en el tratamiento de la tuberculosis: inhibe la liberación de TNF-α e IL-12 y la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias.	Gong et al., 2020
		Antiosteoporótica: inhibe la osteoclastogénesis y la resorción ósea, promueve la expresión de osteoprotegerina en tejido óseo, inhibe la activación de la vía de señalización del activador del receptor de NF-κB (RANK) / ligando de RANK (RANKL).	Gong et al., 2020
		Antioxidante: elimina radicales libres, activa las vías de transducción de señales PI3K/AKT y Nrf2/ elemento de respuesta antioxidante (ARE), incrementa la expresión de glutatión y de enzimas antioxidantes.	Gong et al., 2020

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Hepatoprotectora.	Gong et al., 2020
		Mejora la tolerancia a la hipoxia: prolonga el tiempo de sobrevivencia en la hipoxia normobárica y en la isquemia miocárdica.	Gong et al., 2020
		Antihiperuricémica: disminuye la actividad de la XO e inhibe la producción de ácido úrico.	Gong et al., 2020
		Reguladora de la respuesta inmunológica que inhibe la activación y el transporte de las células dendríticas.	Gong et al., 2020
		Antiviral contra el virus de la influenza A: inhibe la expresión de los genes HA y NA, la autofagia inducida por virus, la producción de EROs y la fosforilación de las cinasas regulada por señal extracelular (ERK).	Gong et al., 2020
		Antibacteriana contra <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> sp y <i>S. aureus</i> : regula negativamente la expresión del gen ARNIII e inhibe la transcripción de la alfa-hemolisina.	Gong et al., 2020
		Adyuvante en el tratamiento del vitiligo: incrementa la melanogénesis.	Gong et al., 2020
		Adyuvante para el tratamiento de la obesidad, ya que es antagonista de los receptores PPAR- γ , inhibe la adipogénesis, promueve la secreción de insulina y la biogénesis mitocondrial.	Gong et al., 2020
		Fotoprotectora: inhibe la apoptosis y la disfunción mitocondrial causada por radiación UVB.	Gong et al., 2020
64	Canferol	Antitumoral: modula la metilación del ADN, suprime las ADN metiltransferasas, regula negativamente las vías de señalización PI3K/AKT y de la telomerasa transcriptasa reversa de humano (hTERT), inhibe la expresión de los marcadores relacionados con la transición epitelial-mesenquimal: N-cadherina, E-cadherina, los factores Slug y Snail, suprime los marcadores relacionados con la metástasis: MMP-2, MMP-9, catepsina B y catepsina-D, induce la población celular en fase sub-G1, activa las señales de caspasa 3, 8 y 9, reduce los niveles de Bcl-2, mejora la expresión de Fas y Bax, incrementa las caspasas escindidas 3, 8 y 9, así como el marcador apoptótico PARP-escindido, regula negativamente los niveles de las proteínas: inhibidor tisular de metaloproteinasas-2 (TIMP2), AKT y MMP-2 fosforiladas, induce apoptosis, eleva la cantidad de calcio intracelular y distorsiona el potencial de membrana mitocondrial.	Imran et al., 2018

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Antioxidante: suprime la actividad de las vías de señalización de la cinasa reguladora de la señal de apoptosis-1 (ASK1) /MAPK, aumenta la concentración de las enzimas SOD, CAT, GSH-Px y glutatión-S-transferasa, incrementa los niveles plasmáticos de insulina, disminuye los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa ALT y malondialdehído (MDA), disminuye la expresión del citocromo 2E1, aumenta la expresión de Bid, Bcl-2, MAPK y del factor inductor de apoptosis (AIF), incrementa la expresión de los genes regulados por el factor Nrf2.	Imran et al., 2018
		Cardioprotectora: suprime al receptor para productos finales de glicación, reduce los niveles de IL-6, TNF- α , NF- κ B y MDA, activa a ERK1/2 e inhibe la JNK-c activa y la proteína p38, disminuye la expresión de la caspasa-3, Bax, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa 4 (Nox4), osteopontina (OPN) y NF- κ B, reduce los niveles citoplasmáticos de citocromo C, caspasa-3 escindida, LDH y creatinina cinasa (CK), inhibe la fosforilación del factor NF- κ B, de la IL-6 y de la integrina alfa beta 3.	Imran et al., 2018
		Antidiabética: regula negativamente la expresión de PI3K, inhibe la activación de la tirosina cinasa Scr, Erk1/2 y Akt1, disminuye la expresión de la proteína de unión a ubiquitina p62 y de la proteína de unión al elemento regulador del esteroil (SREBP-1C), regula positivamente a la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), regula negativamente la fosforilación de mTOR, disminuye el receptor PPAR- γ , los niveles séricos de hemoglobina glicosilada, suprime la fosforilación del sustrato-1 del receptor de insulina, de la cinasa β de proteína inhibitoria (IKK β) y de la cinasa α de proteína inhibitoria (IKK α).	Imran et al., 2018
		Antiinflamatoria: inhibe la liberación de IL-1 β , TNF- α , IL-18, e IL-6, disminuye la expresión de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), inhibe la regulación positiva del receptor TLR ₄ y el nivel de fosforilación de la proteína inhibidora de NF- κ B alfa (I κ B α), suprime el factor 88 de diferenciación mieloides y la actividad de unión al ADN del componente p65 del factor NF- κ B.	Imran et al., 2018
		Preventiva del envejecimiento: mejora de la coordinación motriz, aumenta la dopamina estriatal, inhibe la fibrillogénesis y la transformación estructural secundaria del péptido.	Imran et al., 2018
		Antialérgica: inhibe la producción de la prostaglandina D2 y de la prostaglandina F2 α regulada por COX-2, disminuye la expresión de la actina de músculo liso- α (SMA- α), bloquea la excrecencia de células epiteliales y la hipertrofia del músculo liso, amortigua la activación de la vía de la Syk fosfolipasa C γ , inhibe el aumento de los niveles de TNF- α y el de las citocinas de Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), suprime la fosforilación de Akt y la eosinofilia, inhibe la expresión del gen de las mucinas, reprime la fosforilación de ERKs y JNK-c en células expuestas a paraquat, inhibe el estrés del retículo endoplasmático (ER) inducido con tunicamicina, atenúa la inducción de la proteína-1 de unión a la caja X (XBP-1) y de la enzima 1 α que requiere serina /treonina-proteína quinasa/ endoribonucleasa inositol (IRE1 α); inhibe la liberación de histamina.	Imran et al., 2018; Calderón et al., 2011

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Antiagregante plaquetario: inhibe la actividad enzimática de la trombina e inhibe la formación del polímero de fibrina, atenúa la fosforilación de ERK1/2, de la proteína p38, c- JNK1/2, y de la PI3K/AKT.	Imran et al., 2018
		Acción en desórdenes óseos: induce la apoptosis y disminuye la viabilidad del antígeno nuclear asociado a mitosis (Ki67), disminuye los niveles de la MMP-3 y la MMP-13, suprime la diferenciación de los osteoclastos, inhibe la fosforilación de ERK 1/2, JNK, la proteína p38, inhibe la expresión del factor nuclear de células T activadas-1 (NFATc1) y del protooncogén c-Fos, suprime la proliferación y la migración de las SMVC, activa la vía de señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP), regula negativamente las proteínas dedicadoras de citocinesis (DOCK)-4, -5, y -7, induce la expresión de miR-21, incrementa la expresión de algunos factores activados por osteoblastos.	Imran et al., 2018
		Antiobesidad: reduce la expresión de la lipina1, sintasa de ácidos grasos (FASN), aciltransferasa del ácido lisofosfatídico (LPAAT θ), SREBP-1C y Diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1), bloquea al blanco de mTOR y la fosforilación de AKT, atenúa la proteína de unión al potenciador de CCAAT α (C/EBP α) y PPAR γ , y disminuye la expresión de varios factores de transcripción adipogénicos.	Imran et al., 2018
		Antibacteriana.	Calderón et al., 2011
		Antiviral: inhibe la transcriptasa reversa, las proteasas virales y la unión de la proteína superficial del virus gp120 a los linfocitos CD4.	Calderón et al., 2011
		Antifúngica: inhibe la enzima quitina sintasa II y previene la división celular, inhibe la síntesis de melanina.	Calderón et al., 2011
		Antiprotozoario contra <i>Entamoeba histolytica</i> y <i>Gardia lamblia</i> .	Calderón et al., 2011
		Vasodilatadora: inhibe la ECA.	Calderón et al., 2011
		Estrogénica/antiestrogénica.	Calderón et al., 2011
		Neuroprotectora: reduce la activación de la metaloproteínasa y de la proteína β amiloide.	Calderón et al., 2011
		Ansiolítica.	Calderón et al., 2011
		Inmunosupresora: inhibe la JAK3.	Calderón et al., 2011
61	7-O-Metilacetina		
		Inhibitoria sobre la enzima α -glucosidasa.	Khan et al., 2002
		Antibacteriana contra <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Vibrio cholerae</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> .	Martini et al., 2004
		Estimulante de absorción de glucosa.	Kühn et al., 2010
		Antiviral: inhibe la ARN-polimerasa del virus del dengue NS5.	Coulerie et al., 2013
		Antiinflamatoria: inhibe la generación del anión superóxido.	Wang et al., 2015

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
65	Quercetina	<p>Antiinflamatoria: inhibe a la COX y a la lipooxigenasa, reduce los niveles de la sintasa de NO, de la COX-2 y de la proteína C reactiva, inhibe a la XO.</p> <p>Cardioprotectora: inhibe la agregación plaquetaria, la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y la acumulación de grasa, bloquea la absorción de glucosa y la producción de lipocitos, y aumenta la necrosis y la apoptosis de estas células.</p> <p>Neuroprotectora: reduce el estrés oxidante en linfocitos y estructuras neurovasculares, suprime la neuroinflamación, mejora la memoria, el aprendizaje, la función cognitiva y la función neuronal, estimula la regeneración de neuronas.</p> <p>Antitumoral: inhibe la proliferación celular, suprime el factor de crecimiento, reduce el estrés oxidante, induce la apoptosis, inhibe la propagación de células malignas.</p> <p>Gastroprotectora: inhibe la secreción gástrica ácida, la lipoperoxidación de las células gástricas y la infección por <i>Helicobacter pylori</i>, elimina radicales libres, aumenta la producción de mucosa gástrica.</p> <p>Antibacteriana y antiviral.</p> <p>Antialérgica: inhibe la liberación de histamina.</p> <p>Hipotensora.</p>	<p>Anand et al., 2016</p> <p>Anand et al., 2016</p> <p>Anand et al., 2016</p> <p>Anand et al., 2016</p> <p>Anand et al., 2016</p> <p>Anand et al., 2016</p> <p>Anand et al., 2016</p> <p>Anand et al., 2016</p>
62	3',4',7-O-Trimetil luteolina	<p>Antiinflamatoria: inhibe la generación del anión superóxido.</p>	<p>Wang et al., 2015</p>
Cumarinas			
66	Herniarina	<p>Inhibitoria sobre las anhidrasas carbónicas I y II de humano.</p> <p>Vasodilatador.</p> <p>Antifúngica contra <i>Aspergillus</i> sp, <i>Candida</i> sp y <i>Penicillium chrysogenum</i>.</p> <p>Antibacteriana moderada contra MRSA; contra <i>Bacillus subtilis</i> y <i>S. aureus</i>; contra <i>Bacillus cereus</i>, <i>Sarcina lutea</i> y <i>Alcaligenes faecalis</i>.</p> <p>Citotóxica para las líneas celulares de melanoma murino (B16F10), de adenocarcinoma gástrico de humano (AGS), de cáncer cervical humano (HeLa) y de cáncer de hígado humano (HepG2).</p> <p>Antiinflamatoria</p>	<p>Aydin et al., 2019</p> <p>Bertin et al., 2014</p> <p>Kuete et al., 2007</p> <p>Kuete et al., 2011; Chu et al., 2017; Jud et al., 1971</p> <p>Chu et al., 2017</p> <p>Monterrosas et al., 2019</p>

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Antioxidante: inhibe la producción de EROs en leucocitos.	Mawa et al., 2016
		Estrogénica débil	Zingue et al., 2017
		Inhibitoria sobre la enzima α -glucosidasa	Güvenalp et al., 2017
67	Escoparona		
		Inhibitoria sobre la producción de las quimiocinas IL-8 y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)	Jang et al., 2006
		Induce la liberación y biosíntesis de dopamina en células de feocromocitoma de la médula suprarrenal de rata (PC12)	Yang et al., 2010
		Hepatoprotectora	Atmaca et al., 2011
		Gastroprotectora	Choi et al., 2012
		Antibacteriana: inhibe de la colagenasa de <i>Clostridium histolyticum</i>	Oshima et al., 2013
		Antioxidante	Witaicenis et al., 2014
		Protectora contra el daño asociado a niveles altos de glucosa en células mesangiales al inactivar la vía de señalización ERK	Wang et al., 2017
		Antifibrosis hepática: inhibe la proliferación y la activación de las células estelares hepáticas	Liu, X. & Zhao, X., 2017; Hui et al., 2020
		Antiinflamatoria: inhibe la expresión de los mediadores inflamatorios que regulan la vía de señalización PI3K/Akt/NF- κ B	Lu et al. 2018
		Antifibrosis cardiaca: atenúa la remodelación de la matriz extracelular inducida por angiotensina II en fibroblastos, en parte por la inhibición de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) / Smad.	Monterrosas et al., 2019
		Inhibitoria sobre la migración de las células de músculo liso vascular para suprimir la fosforilación de las MAPK	Fu et al., 2018
			Jung et al., 2019
	Cromenos		
52	6-Acetil-5-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-2H-cromeno		
		Insecticida contra <i>Spilarctia obliqua</i> y antifúngica contra <i>Cryptococcus neoformans</i> y <i>Candida albicans</i>	Agarwal et al., 2000
49	Caleocromeno A		
		Anti-fertilidad (ensayo en ratas)	Agarwal et al., 1999

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Insecticida contra <i>Spilarctia obliqua</i> y antifúngica contra <i>Cryptococcus neoformans</i> y <i>Sporotrichum schencki</i>	Agarwal et al., 2000
Timoles			
40	Isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi timol	Inhibitoria moderada sobre el factor NF-κB	Kos et al., 2005
43	8-Hidroxi-9-acetoxi-10-isobutiriloxitimol	Antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA y <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella flexneri</i> y <i>Salmonella paratyphi-B</i> y antifúngico contra <i>Rhizoctonia solani</i> , <i>Phytophthora melonis</i> y <i>Peronophythora litchi</i>	Liang et al., 2007; Zhao et al., 2009
Ácidos fenólicos			
68	Ácido clorogénico	Antidiabético: previene la actividad de la enzima glucosa-6-fosfatasa y de la enzima glucosa-6-fosfatasa translocasa 1, aumenta la fosforilación, la cantidad de adiponectina y la cantidad de receptores de adiponectina de AMPK, y reduce la expresión de la glucosa-6-fosfatasa hepática; sensibiliza la acción de la insulina e incrementa su secreción celular, estimula la actividad de AMPK, inhibe la actividad de la α-glucosidasa, altera la concentración del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) Antioxidante: inhibe la expresión de los ARNm de la IL-8 y de la proteína inflamatoria de macrófagos 2 (MIP-2). Antiinflamatoria: inhibe la activación de IL-8 y elimina EROs. Antihipertensiva: aumenta los niveles de NO; inhibe la actividad y la expresión de la NADPH oxidasa e inhibe la enzima convertidora de angiotensina. Antibacteriana contra <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> resistente a trimetoprima/sulfametoxazol, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> , inhibitoria sobre los sistemas de eflujo de fármacos y sobre la formación de biopelículas Antifúngica contra <i>Candida albicans</i>	Naveed et al., 2018; Tajik et al., 2017 Naveed et al., 2018 Naveed et al., 2018; Tajik, N. et.al, 2017 Naveed et al., 2018 Naveed et al., 2018

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Antiviral contra el virus del herpes simple-1 (HSV-1), HSV-2, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y adenovirus	Naveed et al., 2018
		Mejora de la función endotelial	Tajik et al., 2017
		Hipolipemiante: regula positivamente la expresión de PPAR- α y PPAR- γ , inhibe la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA) reductasa.	Tajik et al., 2017
		Antiobesidad: inhibición <i>in vitro</i> de la enzima amilasa, mejora la actividad lipolítica del tejido adiposo, inhibe la acumulación de triglicéridos en el hígado, modula la expresión de PPAR- α , ajusta los niveles de las hormonas relacionadas a la obesidad y de las adipocinas, regula negativamente la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol.	Tajik et al., 2017
		Anticarcinogénica: activa la vía Nrf2/ARE	Tajik et al., 2017
		Ansiolítica	Tajik et al., 2017
		Neuroprotectoa: reduce el daño oxidante mediante la eliminación de radicales libres, atenúa la liberación de TNF- α y IL-1 β inducida por lipopolisacáridos en la sustancia negra en el cerebro; mejora la lipoperoxidación y la expresión y actividad de la metaloproteinasa de la matriz	Tajik et al., 2017
		Antiinflamatoria: inhibe fuertemente la producción de TNF- α e IL-6 en células mononucleares de sangre periférica	Tajik et al., 2017
		Antinociceptiva: modula los canales iónicos sensibles al ácido en neuronas del ganglio de la raíz dorsal de rata	Tajik et al., 2017
		Hepatoprotectora: inhibe la lipoperoxidación formando un quelato con el inductor (hierro) y la expresión de TNF- α , y reduce los niveles séricos de TNF- α , iNOS y COX-2.	Tajik et al., 2017
		Gastroprotectora: reduce las citocinas proinflamatorias y la activación del factor NF- κ B, disminuye la permeabilidad intestinal e incrementa la expresión de las proteínas de unión estrecha intestinales	Tajik et al., 2017
69	Ácido 3,5-di-O-cafeoilquínico	Inhibitoria sobre la liberación de histamina en mastocitos	Kimura et al.1985
		Inhibitoria sobre la XO	Hatano et al., 1990
		Antimicrobiana débil contra <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Agrobacterium tumefaciens</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida lusitanae</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Saccharomyces carlsbergensis</i> , <i>Aspergillus nige</i> , <i>Penicillium oxalicum</i> , <i>Mucor mucedo</i> , <i>Cladosporium cucumerinum</i>	Zhu et al., 2004
		Inhibitoria sobre la AChE	Conforti et al., 2010

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia* (continuación)^R

No.	Compuesto	Actividad biológica	Referencia
		Neuroprotectora: inhibe la citotoxicidad inducida por la proteína β -amiloide 1–42 en una línea celular de neuroblastoma (SH-SY5Y); incrementa la expresión de enzimas glucolíticas e incrementa los niveles intracelulares de ATP; mejora el aprendizaje espacial y la memoria en ratones con senescencia acelerada (SAMP8) debido al incremento en la expresión de la fosfoglicerato cinasa 1	Miyamae et al., 2011; Miyamae et al., 2012
		Antioxidante: elimina radicales libres	Ma et al., 2016, Islam, S., 2006, Hussain et al., 2014
		Antiinflamatoria: suprime la regulación positiva de la iNOS, COX-2 y TNF- α en la línea celular de macrófagos de murino (RAW 264.7)	Hong et al., 2015
		Antimutagénico que inhibe las mutaciones reversas <i>in vitro</i> inducidas por el triptófano-P-1 (Trp-P-1) en <i>Salmonella typhimurium</i> TA.	Islam, S., 2006
		Supresora sobre la melanogénesis	Islam, S., 2006
		Inhibitoria sobre la enzima α -glucosidasa	Lawal et al., 2016
		Inhibitoria sobre la neuraminidasa	Zhao et al., 2018

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Dado el amplio uso de la planta, algunos grupos de trabajo han analizado los efectos toxicológicos potenciales de los preparados de la planta. En 2016, Mossoba y colaboradores encontraron efectos nefrotóxicos en células del túbulo proximal humano (HK-2) ocasionados por un extracto metanólico de la planta. El primer ensayo realizado fue el de viabilidad de las células HK-2, en el cual se encontró que el extracto provocó efectos citotóxicos de manera dependiente de la concentración; estos efectos fueron significativos desde la concentración de 37.0 $\mu\text{g/mL}$; a la concentración de 1000 $\mu\text{g/mL}$ se observó muerte celular. La concentración letal media (CL_{50}) del extracto fue de 91.7 $\mu\text{g/mL}$. En este ensayo se usó cisplatino como control positivo ($CL_{50}=13.3 \text{ m } \mu\text{g/mL}$), y el ácido valproico como control negativo (nefroprotector). Respecto a la toxicidad mitocondrial se encontró un incremento de especies reactivas de oxígeno (EROs) dependiente de la concentración; a la máxima concentración ensayada (1000 $\mu\text{g/mL}$), los niveles de las EROs fueron mayores que las provocadas por el cisplatino. En este sentido, se realizó un ensayo radiométrico con colorante para saber si la producción de EROs tenía relación con un daño mitocondrial; los resultados indicaron que a la concentración máxima ensayada (37.0 $\mu\text{g/mL}$), el extracto provocó un daño mitocondrial similar al inducido por el cisplatino a la concentración de 333 $\mu\text{g/mL}$. Finalmente, se evaluó el efecto del extracto (111 $\mu\text{g/mL}$ y 333 $\mu\text{g/mL}$) sobre la función de las células HK-2 después de 34 horas de exposición; para ello se cuantificaron cuatro biomarcadores de nefrotoxicidad: molécula asociada a lesión renal-1 (KIM-1), albúmina, cistatina C y β 2-microglobulina (B2M). Los resultados indicaron que los cuatro marcadores se incrementaban tras la exposición a la concentración de 333 $\mu\text{g/mL}$, pero en menor medida que con la exposición al control positivo (cisplatino).

Posteriormente, Escandón y colaboradores (2017b) estudiaron la toxicidad aguda de un extracto acuoso (EA) elaborado a partir de las partes aéreas de la planta recolectada en el estado de Morelos, en ratones macho ICR, de acuerdo con el protocolo de Lorke. Al comienzo de la fase I de la prueba, los ratones se trataron por vía intragástrica con el

extracto a las dosis de 10, 100, y 1000 mg/kg; al inicio de la fase II fueron tratados con 1600, 2900 y 5000 mg/kg del extracto. Los efectos de los tratamientos se analizaron durante catorce días en cada fase. Al término de los experimentos, los ratones se sacrificaron y diferentes órganos (hígado, corazón, pulmones, bazo y, riñones) se analizaron al microscopio en busca de daño tisular. Los resultados mostraron que los tratamientos no fueron letales, no provocaron alteraciones de comportamiento, ni lesiones o sangrado interno en los tejidos animales. Por lo tanto, el extracto carece de toxicidad aguda con base en los criterios de Lorke.

Un estudio de toxicidad realizado por González y colaboradores (2019), quienes evaluaron también un EA preparado a partir de las hojas de la planta recolectada en Zacatecas, México, reveló nuevos hallazgos: a una concentración de 100 µg/mL el extracto fue citotóxico contra eritrocitos humanos obtenidos de voluntarios sanos (73% de eriptosis vs 76% provocado por la rifampina a una concentración de 25 µg/mL). En el ensayo para detectar el potencial de peroxidación del extracto, mediante el método del ácido tiobarbitúrico, se determinó que a la concentración de 500 mg/mL de EA se producía 79 mM de aldehído malónico, cantidad significativamente diferente a la del control negativo (39 mM), y mayor a los valores de referencia (18.6- 39.4 mM). En el ensayo de producción de EROs mediante H₂O₂ se determinó una concentración media de 14 mM de EROs, en comparación con el control negativo (4 mM). En el ensayo de inhibición del CYP450 se encontró que el extracto inhibe a la enzima a las concentraciones de 375 µg/mL y 750 µg/mL; los porcentajes de inhibición detectados fueron de 99 y 88 %, respectivamente. Finalmente, el extracto demostró una baja toxicidad contra el crustáceo *Artemia salina* (CL₅₀=777 mg/mL). Este trabajo es poco confiable ya que reportan este último ensayo como *in vivo* e incluso en el artículo reportaron este resultado como DL₅₀.

Con relación a las pruebas *in vivo* en ratas macho Wistar se encontró que la administración del extracto a las ratas cada 24 horas por vía oral a las dosis de 1.25, 3.75 y 8.5 mg/kg durante siete días provoca una reducción de plaquetas y leucocitos, y un incremento en los niveles de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina), y urea (sólo se determinó a la dosis más alta). La

rifampina (8.5 mg/kg) se utilizó como control positivo y solución salina como control negativo. Por último, el análisis histológico del hígado y riñones de las ratas tratadas indicó que a la dosis de 8.5 mg/kg, el extracto induce cambios espongiiformes del túbulo proximal del riñón y un infiltrado linfoide en el hígado.

El estudio más reciente sobre la toxicidad de un preparado de la planta fue realizado por Martínez y colaboradores (2021); en este trabajo se determinó la toxicidad aguda del AE mediante el protocolo de Lorke modificado. Los resultados de este estudio indican que dicha preparación puede considerarse no-tóxica, ya que su administración oral a las dosis de 10 y 100 mg/kg no produjo signos de toxicidad o muerte en los ratones. Por otro lado, a dosis mayores (1000, 2600, 5000 mg/kg, p.o.) se presentaron erupciones abdominales, heces aguadas y diarrea inmediatamente después de la administración, sin embargo, después del tratamiento todos los animales sobrevivieron y presentaron un estado saludable general. Vale la pena mencionar que un efecto observado en los animales que recibieron las dosis de (1600, 2900 y 5000 mg/kg, p.o.) fue una tasa de crecimiento menor respecto a los animales que se administraron con el vehículo, durante el periodo de 14 días de observación. Se calculó una DL₅₀ de 5000 mg/kg. Estos resultados concuerdan parcialmente con los de Escandón y colaboradores (2017), quienes no reportaron erupciones abdominales, heces aguadas, diarrea ni pérdida de peso.

CONTROL DE CALIDAD

Cromatografía en capa delgada (CCD) para establecer el perfil cromatográfico de la infusión (prueba de identidad)

Preparación de la muestra. Se añade 1.5 L de agua destilada hirviendo a 60 g de planta molida; la mezcla se deja reposar por 30 min; la infusión se filtra por gravedad y después se somete a una extracción por reparto por triplicado con 900 mL de hexano, la fase orgánica se deseca sobre Na₂SO₄, se filtra por gravedad y al eliminar el disolvente se obtienen 76.23 mg de la fracción orgánica de la infusión obtenida por el reparto con hexano (FH).

Preparación de los estándares. Los compuestos **49** y **51** con una pureza mayor al 95 % se disuelven por separado en CH₂Cl₂ (1 mg/mL).

Preparación de la solución reveladora. Disolver 12 g de sulfato cérico amoniacal en 350 g de hielo picado y 22 mL de H₂SO₄ al 98%.

Condiciones cromatográficas

Fase estacionaria: cromatofolios de aluminio recubiertos con gel de sílice (0.25 mm; 60 F254, Merck R).

Fase móvil: sistema binario constituido por hexano-AcOEt (65:35).

Volumen de aplicación: 2 µL de la muestra a analizar y/o de la solución del compuesto de referencia. Las muestras se aplican a una distancia de 10 mm por encima de la base de la cromatoplaça en bandas de 10 mm de ancho con una distancia de separación de 5 mm entre cada banda.

Desarrollo de la cromatografía: Las placas se introducen en una cámara de elución con papel filtro previamente saturada con 20 mL de fase móvil durante 10 min. La cromatografía se desarrolla hasta que las muestras hayan recorrido una distancia de 8 cm a partir del punto de aplicación. Una vez terminado el proceso de elución, la cromatoplaça se retira de la cámara de elución y se evapora el disolvente en una campana de extracción durante 3 min.

Detección: A) UV 254 nm B) Rociar la cromatoplaça con la solución reveladora y calentar en una parrilla eléctrica.

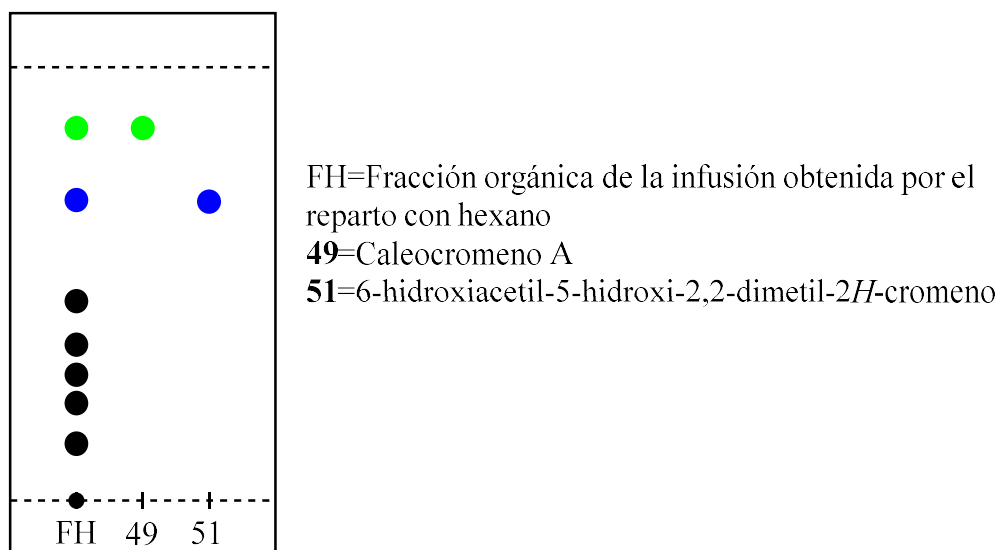


Figura 12. Bosquejo de la cromatografía de capa delgada de la FH. Carriles 1: FH, 2: compuesto **49**, 3: compuesto **51** (Modificado de Hernández, 2014).

En este análisis se aprecia el perfil cromatográfico de la fracción orgánica de la infusión obtenida por reparto con hexano; este perfil incluye a los compuestos **49** (mayoritario) y **51**.

*Validación del método analítico por CLAE para la cuantificación de los compuestos **49** y **51** en la infusión de las partes aéreas de *C. ternifolia**

En 2017, Escandón y colaboradores reportaron el desarrollo y la validación de un método mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia (CLAE) para identificar y cuantificar caleocromeno A (**49**) y 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno (**51**) en la FH de *C. ternifolia*. El método se validó en concordancia con la guía de la International Conference on Harmonization (ICH) para los parámetros de selectividad, linealidad, exactitud, precisión, LD y LC.

Preparación de la FH. Pesar 8 g de la droga vegetal seca y molida (tamaño de malla 0.2 μm) de *C. ternifolia* y extraer con 200 mL de agua destilada a ebullición durante 30 min. El extracto resultante se filtra con papel Whatman No.1 y se somete a un reparto con hexano (200 mL x3). La fase orgánica resultante se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío.

Preparación de la solución de referencia y soluciones de trabajo. Pesar 10 mg del estándar de caleocromeno A (**49**) y 10 mg del estándar de 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (**51**). Disolver cada estándar en 10 mL de la mezcla de disolventes ACN-H₂O (65:35). Realizar una dilución para tener una solución de cada estándar con una concentración de 500 µg/mL; de cada una de estas, preparar distintas soluciones con concentraciones en un rango de 80-10 µg/mL. Filtrar todas las soluciones en una membrana de 0.45 µm.

Selectividad

Se evaluó usando la FH y una mezcla con los estándares de **49** y **51**. Se realizó el registro de los espectros UV en el de cada estándar (60 µg/mL), la FH (1 y 1.5 mg/mL) enriquecida con los estándares (60 µg de cada uno).

Linealidad

Se evaluó mediante el análisis de una solución de referencia de los marcadores en rangos de concentración de 20-65 µg/mL para **49** y de 10-80 µg/mL para **51**. Se construyeron las curvas de calibración correspondientes y se calculó la curva de mínimos cuadrados y el coeficiente de correlación. La intercepción y el coeficiente de regresión se establecieron mediante una prueba-t de Student.

Exactitud

Se evaluó en términos de recobro mediante ensayos en los que se agregaron cantidades conocidas de los estándares de **49** y **51** a la muestra en 3 niveles de la concentración inicial de la muestra (20%, 40% y 60%).

Precisión

Se evaluó usando la repetibilidad (intradía) y la precisión intermedia (interdía). Las variaciones se establecieron mediante seis réplicas dentro del mismo día y de 3 días consecutivos (18 determinaciones en total), respectivamente.

Estabilidad

Se evaluó mediante el análisis de la solución muestra en diferentes tiempos (24, 48 y 72 h) y el área de los picos de todos los estándares se registraron y se compararon. El C.V. menor o igual a 2.0 se tomó como medida de precisión y estabilidad.

LD y LC

Se determinaron con base en la desviación estándar de la respuesta (σ) y la pendiente (S). De tal forma que: $LD=3.3 \times \sigma/S$ y $LC=10 \times \sigma/S$

Como resultado se obtuvo que, todas las curvas de calibración mostraron una buena linealidad dentro de los rangos de concentraciones ($R^2=0.9991$). Los valores de los LD fueron 0.3 y 0.1 mg/mL para los cromenos **49** y **51**, respectivamente, mientras que los valores de los LC fueron 0.8 y 0.3 mg/mL. Los coeficientes de variación (C.V.) intradía e interdía no fueron mayores que 0.90, al igual en la repetibilidad la variación no fue superior al 0.90. No se detectó degradación significativa de **49** y **51** en las muestras investigadas durante 24 horas a temperatura ambiente y durante siete días a 20°C, en comparación con los valores iniciales. El método fue preciso, exacto y lineal para el análisis cuantitativo simultáneo de los dos marcadores activos. Los resultados de la validación del método se resumen en la Tabla 6.

*Método analítico por CLAE para la cuantificación de los compuestos **49** y **51** en la infusión de las partes aéreas de *C. ternifolia**

Reactivos. Acetonitrilo, grado CLAE.

Preparación de la muestra. Pesar 8 g de la droga vegetal seca y molida (tamaño de malla 0.2 μ m) de *C. ternifolia* y extraer con 200 mL de agua destilada a ebullición durante 30 min. El extracto resultante se filtra con papel Whatman No.1 y se somete a un reparto con hexano (200 mL x3). La fase orgánica resultante se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. Disolver 1 mg de FH en 1 mL de mezcla de disolventes ACN-H₂O (65:35). Filtrar en una membrana de 0.45 μ m.

Preparación de las soluciones de referencia 1 y 2. Pesar 10 mg del estándar caleocromeno A (**49**), disolver en la mezcla de disolventes ACN-H₂O (65:35) y diluir a 20 mL con la misma

mezcla (referencia 1). Pesar 10 mg del estándar de 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (**51**), disolver en la mezcla de disolventes ACN-H₂O (65:35) y diluir a 20 mL con la misma mezcla (referencia 2). Filtrar ambas soluciones en membranas de 0.45 µm.

Rango de linealidad. La linealidad del método para la referencia 1 se evalúa en un rango de concentraciones comprendido entre 20-65 µg/mL del analito a cuantificar. Para la referencia 2 se evalúa en un rango de concentraciones comprendido entre 10-80 µg/mL del analito a cuantificar.

Condiciones cromatográficas

Equipo. Cromatografo de líquidos de alta eficiencia Waters 600, acoplado a un detector de UV Waters 2487 con arreglo de fotodiodos. El control del sistema, la recopilación y el procesamiento de datos se logra utilizando el software Empower 2 (Milford, MA, EE. UU.).

Fase estacionaria. Columna C8 symmetry (5 µm, 3.9 x 150 mm).

Fase móvil. Sistema de elución en gradiente de acetonitrilo como disolvente A y H₂O como disolvente B con 0.3% de ácido fosfórico (v/v). El gradiente de elución fue el siguiente: 45% A de 0-7 min, 45%-50% A de 7-11 min, 50%-80% A de 11-14 min, 80%-45% A de 14-19 min y 45% A de 19-35 min.

Flujo de la fase móvil. 0.7 mL/min

Detección. 265 nm

Volumen de inyección. 20 µL

En cada corrida sigue un periodo de estabilización de 15 min.

Tiempos de retención. 18.8 min (caleocromeno A (**49**)) y 7.0 min (6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno (**51**)).

Interpretación. la cantidad en microgramos del producto **49** (x) se calcula por medio de la integración del área bajo la curva (y) e interpolando este valor en la curva de calibración

diseñada para el analito a cuantificar. Lo mismo en el caso del producto **51** con su respectiva curva de calibración.

Cálculos. El contenido de caleocromeno A (**49**) en μg (x) se calcula utilizando la siguiente expresión matemática:

$$y = 206712x - 640270$$

El contenido de 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno (**51**) en μg (x) se calcula utilizando la siguiente expresión matemática:

$$y = 190874x - 138782$$

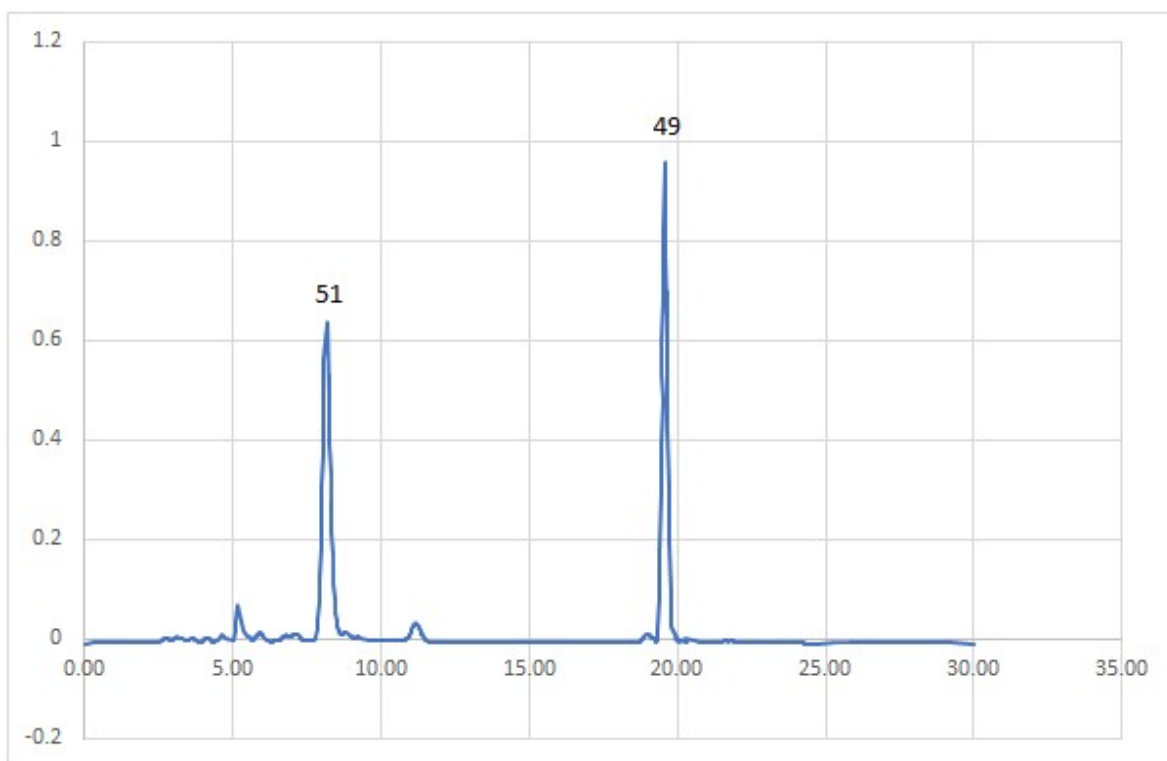


Figura 13. Cromatograma CLAE-DAD de la FH de *C. ternifolia*; a una longitud de onda de detección de 265 nm (Modificado de Escandón et al., 2017b)

Tabla 6. Reporte de la validación del método para la cuantificación simultánea de los cromenos **49** y **51**.

R_t	Rango lineal (µg/mL)	Ecuación de la curva de calibración	R²^a	LOD (mg/mL)	LOQ (mg/mL)	Precisión Intradía (C.V.)	Precisión Interdía (C.V.)	Recobro (% promedio)	Estabilidad (C.V.)
49	18.8 - 65	$y = 206712x - 640270$	0.9991	0.3	0.8	0.7	0.6	100.20	0.91
51	7.0 - 80	$y = 190874x - 138782$	0.9997	0.1	0.3	0.9	0.9	100.03	0.20

^a R² coeficiente de correlación para cinco puntos en las curvas de calibración (n = 3). (Escandón et al., 2017b)

Determinación de los constituyentes volátiles

La composición de compuestos volátiles se establece mediante un análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) del aceite esencial obtenido por hidrodestilación y de los compuestos adsorbidos mediante la técnica de microextracción en fase sólida del espacio de cabeza (EC-MEFS) utilizando las fibras polidimetilsiloxano (PDMS, 100 μm), carboxeno / polidimetilsiloxano (CAR / PDMS, 75 μm), polidimetilsiloxano / divinilbenceno (PDMS / DVB, 65 μm) y divinilbenceno / carboxeno / polidimetilsiloxano (DVB / CAR / PDMS 50/30 μm) (Supelco, Bellafonte, PA, Estados Unidos)(Escandón et al. 2017b).

Preparación del aceite esencial. Se pesan 50 g de partes aéreas secas y se colocan en un matraz de fondo redondo de 1 L con 500 mL de agua destilada; se realiza la hidrodestilación por 2 horas. El aceite se separa de la mezcla mediante un proceso de reparto líquido-líquido con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra al vacío para obtener 0.2235 g (0.45% del peso seco de la planta) de aceite esencial.

Microextracción en fase sólida. 40 mg de material vegetal seco, 100 mg de cloruro de sodio y 5 mL de agua destilada se transfieren a un frasco vial de 10 mL y se sella herméticamente con una tapa de polipropileno y septos de silicona recubiertos de PTFE. Posteriormente la fibra se expone a la muestra en el espacio de cabeza durante 15 min a 45°C en un baño termostático, tras el periodo de muestreo, la fibra de MEFS se inserta en el puerto inyector del cromatógrafo de gases y se mantiene durante 2 min a 250°C para la desadsorción de los compuestos. Todas las fibras se acondicionan en el inyector a la temperatura y tiempo recomendado por el fabricante.

Cromatografía de Gases/Espectrometría de masas

Equipo: Cromatógrafo de gases Agilent 6890N (Santa Clara, CA, EE. UU.) con automuestreador de líquidos Agilent 7683B acoplado a un espectrómetro de masas LECO Pegasus 4D.

Fase estacionaria: Columna capilar DB-5 (30 X 0.25 mm i.d., 0.25 μm grosor).

Condiciones de temperatura: el horno se mantiene al inicio a 40°C por 3 min y luego se incrementa hasta 300°C a razón de 20°C/min durante 5 min. La temperatura del inyector se mantiene a 300°C, empleando el modo de inyección splitless (2 min).

Fase móvil: Helio

Flujo: 1 mL/min

Desarrollo: el espectrómetro de masas opera en modo barrido de m/z 45-500; la temperatura de la fuente de ionización se fija en 200°C; la ionización se realiza por la técnica de impacto electrónico con un voltaje de ionización de 70 eV.

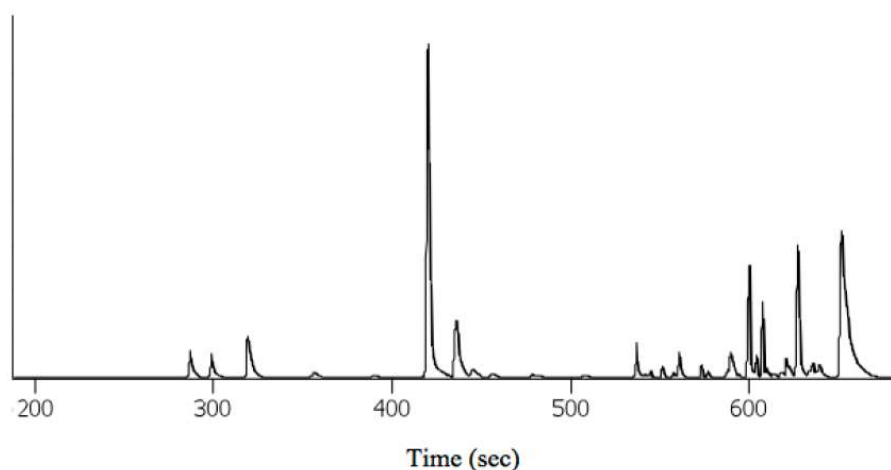


Figura 14. Cromatograma iónico total del aceite esencial de *C. ternifolia* (Modificado de Escandón et al., 2017b).

En el aceite esencial el compuesto **49** es el mayoritario (19.92%). El perfil volátil de la planta está caracterizado por un total de 31 compuestos. El compuesto **49** se detectó con buenos rendimientos con las fibras de PDMS (10.68%) y de PDMS/DVB (8.48%). El perfil se resume en la Tabla 7.

Tabla 7. Componentes volátiles identificados en *C. ternifolia* mediante EC-MEFS-CG-EM

No.	Compuesto	IR	DVB/CAR/PDMS	PDMS	CAR/PDMS	PDMS/DVB
12	α -pineno	996	4.25	0.44	3.55	3.19
13	Canfeno	1018	4.35	0.45	2.56	1.60
14	β -pineno	1046	7.19	0.82	2.41	1.21
42	<i>o</i> -cymeno	1109	0.95	-	-	5.45
43	δ -limoneno	1111	6.80	-	-	5.45
15	Eucaliptol	1113	1.91	0.36	2.00	5.45
16	Camfor	1242	4.06	1.79	9.89	5.10
17	Pinocarvona	1261	1.40	-	1.84	0.88
18	1,2,3-Trimetilciclopentano	1277	-	0.31	2.75	1.22
19	5-pinocamfeno	1278	1.16	0.29	2.75	-
44	4-carvomentol	1288	0.32	-	-	-
45	Timol	1429	0.25	-	-	-
46	α -cubebeno	1526	-	3.83	-	-
20	β -cariofileno	1527	3.31	3.83	4.01	1.99
21	β -cubebeno	1539	1.17	1.24	-	-
22	α -ocimeno	1563	0.98	-	4.07	1.79
23	Germacreno D	1580	1.33	0.41	4.07	1.55
24	Curcumeno	1591	5.02	10.90	1.04	8.90
47	α -zingibereno	1604	1.11	1.80	-	-
25	α -selineno	1607	0.66	0.79	1.19	-
26	Germacreno A	1627	0.67	1.25	0.42	-
27	δ -cadineno	1632	1.79	-	2.71	2.61
28	Calmaneno	1639	0.33	0.81	1.42	0.88
29	<i>Cis</i> - α -farneseno	1641	1.37	1.83	-	0.50
30	α -calacoreno	1666	0.11	0.01	-	0.08
31	Hediciariol	1678	1.36	1.22	2.18	-
32	(<i>E</i>)-Nerolidol	1682	2.68	1.97	1.61	1.94
33	Óxido de Aromadendreno II	1698	0.22	0.13	-	-
34	Espatulanol	1714	4.40	7.58	3.83	4.12
35	Óxido de cariofileno	1716	3.77	7.69	3.54	5.02
48	<i>trans</i> -crisantemal	1723	-	7.64	14.35	1.89
49	Carotol	1738	3.15	4.38	4.00	7.00
50	Epóxido de humuleno II	1748	0.87	0.93	-	-
51	α -Muurolol	1780	-	2.73	-	-
38	τ -cadinol	1783	2.90	-	-	3.31
39	β -eudesmol	1800	1.12	3.81	2.14	5.49
40	α -bisabolol	1829	0.52	-	-	-
41	Óxido de ledeno II	1843	0.56	-	-	-
1	Desmetilisoencecalina	1883	2.68	10.68	-	8.48

COMERCIO

C. ternifolia ha adquirido cierta popularidad tanto en México como en el extranjero por sus propiedades medicinales y por su uso onirogénico. Son escasos los estudios acerca del comercio de esta planta. Hersch (1995), describió que *C. zacatechichi* se encuentra entre las plantas más importantes en términos de recolección por los comerciantes de la región central de México. Por otro lado, según un estudio realizado por Gutiérrez y Betancourt (1999), esta planta se vende bajo el nombre comercial “Zacatechichi” y para 1999 era ya una de las más demandadas en el mercado internacional de plantas mexicanas medicinales.

Otro estudio realizado por Martínez y colaboradores (2012) menciona *C. zacatechichi* como una planta apta para su manejo y de mediana importancia socioeconómica en San Lucas Huajotitlán, Puebla. Mientras que, en Buenavista de Juárez, ubicado en el mismo Estado, se consideró apta para su manejo, pero con bajo potencial de comercialización. Acosta (2019) estudió las implicaciones ecológicas del aprovechamiento de la planta en dos comunidades del Estado de Morelos: Los Sauces, Tepalcingo y Santa Catarina, Tepoztlán. Respecto al comercio de *C. ternifolia* se menciona que es de las especies principales en venta en el mercado de Tepalcingo. En Santa Catarina, la planta se recolecta para autoconsumo y su comercio es esporádico. Por contraste, en Tepalcingo, se acopia para su comercio mayorista y la respectiva reventa en mercados regionales.

Por último, es de llamar la atención que la planta actualmente se puede adquirir en mercados nacionales y que incluso existen páginas que la comercializan tales como Ebay, MercadoLibre y Gaiana Entheobotanicals, por mencionar algunas.

REFERENCIAS

Sinonimia

Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009. D. R. Hecho en México. "Zacatechichi". Recuperada el 23 de agosto de 2020 de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx>

CONABIO, *Comisión Nacional para el conocimiento y uso de la Biodiversidad*, (S/F). Amula (*Calea ternifolia*). Recuperada el 23 de agosto de 2020 de: <https://enciclovida.mx/especies/184818-calea-ternifolia>

Díaz, J.L. (1979). Ethnopharmacology and Taxonomy of Mexican Psychodysleptic Plants. *Journal of Psychedelic Drugs*, 11 (1-2), pp. 71-101.

Global Compositae Database (GCD). (S/F). *Calea ternifolia* Kunth. Recuperado el 17 de agosto de 2020 de: <https://www.compositae.org/aphia.php?p=taxdetails&id=1089756>

Global Compositae Database (GCD). (S/F). *Calea oliveri* B.L. Rob. & Greenm. Recuperado el 17 de agosto de 2020 de: <https://www.compositae.org/aphia.php?p=taxdetails&id=1102132>

Global Compositae Database (GCD). (S/F). *Calea zacatechichi* Schltdl. Recuperado el 17 de agosto de 2020 de: <https://www.compositae.org/aphia.php?p=taxdetails&id=1094228>

Hersch-Martínez, P. (1995). Commercialization of wild medicinal plants from Southwest Puebla, Mexico. *Economic Botany*, 49(2), pp. 197-206.

Nombres comunes

The Plant List (2013). Version 1.1. *Calea oliveri* B.L. Rob. & Greenm. Recuperado el 23 de agosto de 2020 de: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/gcc-99170>

The Plant List (2013). Version 1.1. *Calea ternifolia* Kunth. Recuperado el 23 de agosto de 2020 de: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/gcc-147778>

The Plant List (2013). Version 1.1. *Calea zacatechichi* Schltdl. Recuperado el 23 de agosto de 2020 de: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Calea+zacatechichi+Schltdl.>

Usos Medicinales Populares

Alonso, A.J., Domínguez, F., Zapata, J.R. & Carranza, C. (2015). Plants used in the traditional medicine of Mesoamerica (Mexico and Central America) and the Caribbean for the treatment of obesity. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, pp. 335-345.

Castro, C.J, Villa, C.N., Ramírez, S.A. & Mosso, C.C. (2014). Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 19, pp 101-120.

Historia

Altamirano, F., Ramírez, J., Rio de la Loza, F., Castro, M., Villaseñor, F., Armendaris, E., et al. (1898). Instituto Médico Nacional. Datos para la materia médica mexicana. Oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento, México, pp. 87-93.

Castañeda G. (1893). Catarro de las vías biliares (trescientos casos). Tesis inaugural. Facultad de Medicina de México. Imprenta de Ireneo Paz, p. 84.

Díaz, J.L. (1979). Ethnopharmacology and Taxonomy of Mexican Psychodysleptic Plants. *Journal of Psychedelic Drugs*, 11, 1-2, pp. 71-201.

Gutiérrez, J.B. (1879). Estudio sobre la posibilidad de establecer un tratamiento quirúrgico en la colelitiasis y en algunas de sus complicaciones. Tesis inaugural. Facultad de Medicina de México. Imprenta de Francisco Díaz de León, p. 28.

Hernández, F. (1943). *Historia de las plantas de Nueva España*. Recuperado el 18 de agosto de 2020, de: http://www.ibiologia.unam.mx/plantasnuevaespana/pdf/historia_de_las_plantas_II_3_5.pdf#page=21

Instituto Médico Nacional (1895). Catálogo de los productos que exhibe el Instituto Médico Nacional en la exposición de Coyoacán, Oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento. México, p. 89.

MacDougall, T. A. (1968). *Calea zacatechichi. A compositae with psychic properties?* *Garden Journal*, 18, 105.

Martínez, M. (1989). *Las Plantas Medicinales de México. Sexta Edición.*, Ediciones Botas, México D.F., pp. 1-657.

Navarro, J. (1992). *Historia Natural o Jardín Americano. Manuscrito de 1801.* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales e los Trabajadores del Estado (Editores). Reproducciones Fotomecánicas, S.A de C.V., México D.F., p. 315.

Oliva L. (1853). *Lecciones de Farmacología Dadas por el Catedrático del Ramo en la Universidad de Guadalajara.* Tipografía Rodríguez, Guadalajara, México, p. 558.

Parra G. (1893). *Formulario de la Facultad Médica Mexicana,* Imprenta y encuadernación de Manero y Nava, México, p.31.

Recchi, N.A. (1998). *De Materia Medica Novae Hispaniae. Libri Quatuor.* El Manuscrito de Recchi. Estudio introductorio de Raquel Álvarez Peláez y traducción de Florentino Fernández González. Tomo I, Madrid, Ediciones Doce Calles, p. 557.

Redfield, R. (1928). *Remedial plants of Tepoztlan: A Mexican folk herbal.* *Journal of the Washington Academy of Sciences*, 18, pp. 216-226.

Schultes, R.E. & Farnsworth, N.R. (1980). *Ethnomedical, botanical and phytochemical aspects of natural hallucinogens.* *Botanical Museum Leaflets*, 28, pp. 123-214.

Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2000). *Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos,* primera edición México.

Sociedad Farmacéutica de México (1884). Nueva Farmacopea Mexicana de la Sociedad Farmacéutica de México, Segunda Edición, Oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento, México.

Sociedad Farmacéutica de México (1896). Nueva Farmacopea Mexicana de la Sociedad Farmacéutica de México, Tercera Edición, Oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento, México.

Wasson, R. G. (1973). The role of 'flowers' in Nahuatl culture: A suggested interpretation. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*, 23, pp. 322-324.

Wasson, R. G. (1982) Xochipilli, “príncipe de las flores”. *Revista de la Universidad de México*, XXXVII, pp. 10-18. Recuperado el 18 de septiembre de 2020, de: <https://www.revistadelauniversidad.mx/download/682edd5f-7939-4c69-9ce0-25ee7523a1de>

Ximenez, F. (1615). *Cuatro libros de la Naturaleza y virtudes de las plantas y animales de uso medicinal en la Nueva España*. Libro II, Parte II, Capítulo XXIX, Editor Diego Garrido, Impreso en la casa de Viuda de Diego López Dávalos, México, pp 109. Recuperado de <https://www.wdl.org/es/item/7334/view/1/17/> el 18 de noviembre de 2020.

Descripción taxonómica y distribución

Amaral, P., Costa, F., V., Rocha, A., Kautz, J., Citadini V., Lohézic, F., Barlow, J. & DalBó, S. (2017). The genus *Calea* L.: A review of isolated compounds and biological activities. *Journal of Medicinal Plants Research*, 11(33), pp. 518-537.

Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009. D. R. Hecho en México. “Zacatechichi”. Recuperada el 23 de agosto de 2020 de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx>

Comisión Nacional para el conocimiento y uso de la Biodiversidad, (S/F). *Amula* (*Calea ternifolia*). Recuperada el 23 de agosto de 2020 de <https://enciclovida.mx/especies/184818-calea-ternifolia>

Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. Recuperado el 30 de agosto de 2020 de: <http://legacy.tropicos.org/Name/2726212?tab=distribution>

Descripción botánica

Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana, 2009. D. R. Hecho en México. "Zacatechichi". Recuperada el 23 de agosto de 2020 de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx>

Hayden, J. W. (2010). *Calea ternifolia* Kunth var. *ternifolia* [syn: *Calea zacatechichi* Schlecht.] Recuperado el 30 de agosto de 2020 de: http://chalk.richmond.edu/flora-kaxil-kiuic/c/calea_ternifolia.html

Constituyentes químicos

Bohlmann, F. & Zdero, C. (1977). Neue germacrolide aus *Calea zacatechichi*. *Phytochemistry*, 16(7), pp. 1065-1068.

Chaves, M.A. (1977). Investigación química-etnobotánica de *Calea zacatechichi*. Tesis de pregrado. Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Escandón, S., González, M., Bye, R., Linares, E., Navarrete, A., & Mata, R. (2012). α -Glucosidase inhibitors from *Brickellia cavanillesii*. *Journal of natural products*, 75(5), pp. 968-974.

Escandón, S., González, M., Bye, R., Linares, E., Navarrete, A., & Mata, R. (2017a). Correction to α -Glucosidase Inhibitors from *Brickellia cavanillesii*. *Journal of Natural Products*, 80, pp. 233–233.

Escandón, S., Pérez, A., Navarrete, A., Hernández, M., Linares, E., Bye, R., & Mata, R. (2017b). Anti-hyperglycemic activity of major compounds from *Calea ternifolia*. *Molecules*, 22(2), 289.

Fischer N.H., Lee I.Y., Fronczek F.R., Chiari G., and Urbatsch L.E. (1984). Three new furanone-type heliangolides from *Calea ternifolia* and the molecular structure of 8 β -angeloyloxy-9 α -hydroxycalculatolide. *Journal of Natural Products* 47(3), pp. 419-425.

Herz, W. & Kumar, N. (1980). Sesquiterpene lactones of *Calea zacatechichi* and *C. urticifolia*. *Phytochemistry*, 19(4), pp. 593-597.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Siems, K., Hernández, M. A., Ibarra, R. A., Berendsohn, W. G., & Eich, E. (2002). In vitro Antiplasmodial Investigation of Medicinal Plants from El Salvador §. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(3-4), pp. 277-281.

Lee, I.Y., Fronczek F.R., Malcolm A., Fischer N.H. & Urbatsch L.E. (1982a.) New germacranolides from *Calea ternifolia* and the molecular structure of 9 α -hydroxy-11, 13-dihydro-11 α , 13-epoxyatripliciolide-8 β -o-[2-methylacrylate]. *Journal of Natural Products* 45(3), pp. 311-316.

Lee, I.Y., Olivier E.J., Urbatsch L.E., and Fischer N.H. (1982b). Two sesquiterpene lactones of *Calea ternifolia* var. *calyculata*. *Phytochemistry*, 21(9), pp. 2313-2316.

Maldonado, E., Marquez C. & Ortega, A. (1992). A thymol derivative from *Calea nelsonii*. *Phytochemistry*, 31(7), pp. 2527-2528.

Martínez M., Esquivel B. & Ortega A. (1987a). Two caleines from *Calea zacatechichi*. *Phytochemistry*, 26(7), pp. 2104-2106.

Martínez, M., Sánchez, S. & Joseph-Nathan, P. (1987b). Thymol derivatives from *Calea nelsonii*. *Phytochemistry*, 26(9), pp. 2577-2579.

Martínez, M., Sánchez, S., & Joseph-Nathan, P. (1987b). Thymol derivatives from *Calea nelsonii*. *Phytochemistry*, 26(9), pp. 2577-2579.

Ober A.G., Urbatsch L.E., and Fischer N.H. (1986). Sesquiterpene lactones from *Calea leptoccephali*. *Phytochemistry*, 25(2), pp. 467-470.

Ortega A., Romo de Vivar A., Díaz E. & Romo J. (1970). Determination of the structures of the calaxine and the ciliarine, new germacranolides furanics. *Revista Latinoamericana de Química*, 1, pp. 81-85.

Quijano L., Romo de Vivar A., and Ríos T. (1979). Revision of the structures of caleine A and B, germacranolide sesquiterpenes from *Calea zacatechichi*. *Phytochemistry*, 18(10), pp. 1745-1747.

Quijano, L., Calderon, J.S. & Rios, T. (1977). Los componentes de la *Calea zacatechichi* estructura de los caleocromenos A y B. *Revista Latinoamericana de Química*; 8: 90-93.

Salaga, M., Fichna, J., Socała, K., Nieoczym, D., Pieróg, M., Zielińska, M. & Wlaź, P. (2016). Neuropharmacological characterization of the oneirogenic Mexican plant *Calea zacatechichi* aqueous extract in mice. *Metabolic brain disease*, 31(3), pp. 631-641.

Wu, H., Fronczek, F.R., Burandt, C.L. & Zjawiony, J.K. (2011). Antileishmanial Germacranolides from *Calea zacatechichi*. *Planta Medica*, 77, pp. 749-753.

Estudios farmacológicos

Altamirano, F., Ramírez, J., Rio de la Loza, F., Castro, M., Villaseñor, F., Armendaris, E., et al. (1898). Instituto Médico Nacional. Datos para la materia médica mexicana. Oficina Tipográfica de la Secretaría de Fomento, México, pp. 87-93.

Bork, P.M., Schmitz, M. L., Kuhnt, M., Escherb, C. & Heinrich M. (1997). Sesquiterpene lactone containing Mexican Indian medicinal plants and pure sesquiterpene lactones as potent inhibitors of transcription factor NF-KB. *FEBS Letters*, 402, pp. 85-90.

Escandón, S., González, M., Bye, R., Linares, E., Navarrete, A., & Mata, R. (2012). α -Glucosidase inhibitors from *Brickellia cavanillesii*. *Journal of natural products*, 75(5), pp. 968-974.

Escandón, S., González, M., Bye, R., Linares, E., Navarrete, A., & Mata, R. (2017a). Correction to α -Glucosidase Inhibitors from *Brickellia cavanillesii*. *Journal of Natural Products*, 80, pp. 233-233.

Escandón, S., Pérez, A., Navarrete, A., Hernández, M., Linares, E., Bye, R., & Mata, R. (2017b). Anti-hyperglycemic activity of major compounds from *Calea ternifolia*. *Molecules*, 22(2), 289.

Hernández, E., Aguilar, A., Aguilar, L., Roman, R., Chavez, A.A., Garcia, L.M., Flores-Saenz, J.L. & Alarcon, F.J. (2002). Studies on hypoglycemic activity of Mexican medicinal plants. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 45, pp. 118-124.

Köhler, I., Jenett-Siems, K., Siems, K., Hernández, M. A., Ibarra, R. A., Berendsohn, W. G., & Eich, E. (2002). In vitro Antiplasmodial Investigation of Medicinal Plants from El Salvador §. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(3-4), pp. 277-281.

Martínez, L., Cruz, A., Dorantes, A. M., Arrieta, D., Ramírez, I., Cruz, M. A. & Estrada, R. (2021). *Calea zacatechichi* Schltdl. (Compositae) produces anxiolytic- and antidepressant-like effects and increases the hippocampal activity during REM sleep in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113316.

Mayagoitia, L., Díaz, J.L. & Contreras, C.M. (1986) Psychopharmacologic Analysis of an Alleged Oneirogenic Plant: *Calea zacatechichi*. *Journal of Ethnopharmacology*, 18, pp. 229-243.

Ramírez, G., Zavala, M., Pérez, J. & Zamilpa, A. (2012). In Vitro Screening of Medicinal Plants Used in Mexico as Antidiabetics with Glucosidase and Lipase Inhibitory Activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, pp. 1-6.

Roman, R. R., Alarcon, F., Lara, A., & Ilores, J. L. (1992). Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Archives of Medical Research*, 23, pp. 59-64.

Salaga, M., Fichna, J., Socała, K., Nieoczym, D., Pieróg, M., Zielińska, M. & Wlaź, P. (2016). Neuropharmacological characterization of the oneirogenic Mexican plant *Calea zacatechichi* aqueous extract in mice. *Metabolic brain disease*, 31(3), pp. 631-641.

Salaga, M., Kowalczyk, A., Zielinska, M., Błażewicz, A. & Fichna J. (2015). *Calea zacatechichi* dichloromethane extract exhibits antidiarrheal and antinociceptive effects in mouse models mimicking irritable bowel syndrome. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 388, pp. 1069-1077.

Segura, D., Venegas, H., Baiza, L.A & Vázquez, B. (2010). Antinociceptive and antiinflammatory effects of the methanol extract of *Calea zacatechichi* leaves and its fractions. *Pharmacologyonline*, 2, pp. 1100-1110.

Venegas, H., Segura, D. & Vázquez, B. (2002). Antiinflammatory Activity of the Aqueous Extract of *Calea zacatechichi*. *Proceeding of the Western Pharmacology Society*, 45, pp. 110-111.

Vera, Y., Ibarra, F., Ramírez, G. & Munguía, J. (2008). In Vitro Fasciolicide Activity of Some Plant Extracts against Newly Excysted Flukes. *Animal Biodiversity and Emerging Diseases: Annals of the New York Academy of Sciences*, 1149, pp. 180-182.

Wu, H., Fronczek, F.R., Burandt, C.L. & Zjawiony, J.K. (2011). Antileishmanial Germacranolides from *Calea zacatechichi*. *Planta Medica*, 77, pp. 749-753.

Tabla 5. Actividades de compuestos selectos establecidas en otros estudios no relacionados con *C. ternifolia*^{R. R}: revisión bibliográfica.

Abdallah, H. M., Hassan, N. A., El-Halawany, A. M., Mohamed, G. A., Safo, M. K., & El-Bassossy, H. M. (2020). Major flavonoids from *Psiadia punctulata* produce vasodilation via activation of endothelial dependent NO signaling. *Journal of Advanced Research*, 24, pp. 273-279.

Agarwal, S.K., Verma, S., Singh, S.S., Kumar, S. & Keshri, G. (1999). Antifertility chromene from *Blepharispermum subsessile*. *Fitoterapia*, 70, pp. 435-437.

Agarwal, S.K., Verma, S., Singh, S.S., Tripathi, A.K., Khan, Z.K. & Kumar, S. (2000). Antifeedant and antifungal activity of chromene compounds isolated from *Blepharispermum subsessile*. *Journal of Ethnopharmacology*, 71, pp. 231-234.

Anand A.V., Arulmoli R. & Parasuraman S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Reviews*, 10, pp. 84-89.

Anusha, C., Sumathi, T. & Leena, D.J. (2017) Protective role of apigenin on rotenoneinduced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stressmediated apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 269, pp. 67-79.

Atmaca, M., Bilgin, H. M., Obay, B. D., Diken, H., Kelle, M., & Kale, E. (2011). The hepatoprotective effect of coumarin and coumarin derivates on carbon tetrachloride-

induced hepatic injury by antioxidative activities in rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 67(4), pp. 569-576.

Aydın, T., Yurtvermez, B., Şentürk, M., Kazaz, C. & Çakır, A. (2019). Inhibitory Effects of Metabolites Isolated from *Artemisia dracunculus* L. Against the Human Carbonic Anhydrase I (hCA I) and II (hCA II). *Records of Natural Products*, 13(3), pp. 216-225.

Bahadır, Ö., Çitoğlu, G. S., Šmejkal, K., Dall'Acqua, S., Özbek, H., Cvacka, J., & Zemlicka, M. (2010). Analgesic compounds from *Scorzonera latifolia* (Fisch. and Mey.) DC. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(1), pp. 83-87.

Bahadır, Ö., Hošek, J., Babula, P., Cvačka, J., Budešínský, M., Dračinský, M. & Šmejkal, K. (2015). Turkish *Scorzonera* Species Extracts Attenuate Cytokine Secretion via Inhibition of NF-κB Activation, Showing Anti-Inflammatory Effect *in Vitro*. *Molecules*, 21(1), 43.

Bertin, R., Chen, Z., Martínez-Vázquez, M., García-Argaéz, A., & Frolidi, G. (2014). Vasodilation and radical-scavenging activity of imperatorin and selected coumarinic and flavonoid compounds from genus *Casimiroa*. *Phytomedicine*, 21(5), pp. 586-594.

Blees, J. S., Bokesch, H. R., Rübsamen, D., Schulz, K., Milke, L., Bajer, M. M. & Brüne, B. (2012). Erioflorin Stabilizes the Tumor Suppressor Pcd4 by Inhibiting Its Interaction with the E3-ligase β-TrCP1. *PLOS ONE*, 7(10), e46567.

Boğa, M., Yılmaz, P. K., Cebe, D. B., Fatima, M., Siddiqui, B. S., & Kolak, U. (2014). Chemical Constituents and Biological Activities of *Cirsium leucopsis*, *C. sipyleum*, and *C. eriophorum*. *Zeitschrift Für Naturforschung*, 69c, pp. 381-390.

Bouyahya, A., El Omari, N., Elmenyiy, N., Guaouguaou, F.-E., Balahbib, A., El-Shazly, M., & Chamkhi, I. (2020). Ethnomedicinal use, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of *Ajuga iva* (L.) schreb. *Journal of Ethnopharmacology*, 112875.

Brimson, J. M., Onlamoon, N., Tencomnao, T., & Thitilertdecha, P. (2019). *Clerodendrum petasites* S. Moore: The therapeutic potential of phytochemicals, hispidulin, vanillic acid, verbascoside, and apigenin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109319

Caldas, L. A., Horvath, R. O., Ferreira-Silva, G. Á., Ferreira, M. J. P., Ionta, M., & Sartorelli, P. (2018). Calein C, a Sesquiterpene Lactone Isolated From *Calea pinnatifida* (Asteraceae), Inhibits Mitotic Progression and Induces Apoptosis in MCF-7 Cells. *Frontiers in Pharmacology*, 9, pp. 1-10.

Caldas, L. A., Yoshinaga, M. L., Ferreira, M. J. P., Lago, J. H. G., de Souza, A. B., Laurenti, M. D., & Sartorelli, P. (2018). Antileishmanial activity and ultrastructural changes of sesquiterpene lactones isolated from *Calea pinnatifida* (Asteraceae). *Bioorganic Chemistry*, 83, pp. 348-353.

Calderón-Montaño, J.M., Burgos-Morón, E., Pérez-Guerrero, C. & López-Lázaro M. (2011). A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11, pp. 298-344.

Che, D. N., Cho, B. O., Kim, J., Shin, J. Y., Kang, H. J., & Jang, S. I. (2020). Luteolin and Apigenin Attenuate LPS-Induced Astrocyte Activation and Cytokine Production by Targeting MAPK, STAT3, and NF- κ B Signaling Pathways. *Inflammation*, 43(5), pp. 1716-1728.

Chen, M., Wang, K., Zhang, Y., Zhang, M., Ma, Y., Sun, H. & Sun, H. (2019). New insights into the biological activities of *Chrysanthemum morifolium*: Natural flavonoids alleviate diabetes by targeting α -glucosidase and the PTP-1B signaling pathway. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, pp. 108-115

Chibli, L. A., Schmidt, T. J., Nonato, M. C., Calil, F. A., & Da Costa, F. B. (2018). Natural products as inhibitors of *Leishmania major* dihydroorotate dehydrogenase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, pp. 852-866.

Choi, W. S., Jang, D. Y., Nam, S. W., Park, B. S., Lee, H.-S., & Lee, S. E. (2012). Antiulcerogenic activity of scoparone on HCl/ethanol-induced gastritis in rats. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 55(2), pp. 159-163.

Chu, L. L., Pandey, R. P., Lim, H. N., Jung, H. J., Thuan, N. H., Kim, T.-S., & Sohng, J. K. (2017). Synthesis of umbelliferone derivatives in *Escherichia coli* and their biological activities. *Journal of Biological Engineering*, 11(1), 15.

Conforti, F., Rigano, D., Formisano, C., Bruno, M., Loizzo, M. R., Menichini, F., & Senatore, F. (2009). Metabolite profile and in vitro activities of Phagnalon saxatile (L.) Cass. relevant to treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(1), pp. 97-104.

Coulerie, P., Nour, M., Maciuk, A., Eydoux, C., Guillemot, J.-C., Lebouvier, N. & Figadère, B. (2013). Structure-Activity Relationship Study of Biflavonoids on the Dengue Virus Polymerase DENV-NS5 RdRp. *Planta Medica*, 79(14), pp. 1313-1318.

Darabi, P., Khazali, H., & Mehrabani Natanzi, M. (2019). Therapeutic potentials of the natural plant flavonoid apigenin in polycystic ovary syndrome in rat model: via modulation of pro-inflammatory cytokines and antioxidant activity. *Gynecological Endocrinology*, 36(7), pp. 582-587.

Dorjsembe, B., Lee, H. J., Kim, M., Dulamjav, B., Jigjid, T., & Nho, C. W. (2017). Achillea asiatica extract and its active compounds induce cutaneous wound healing. *Journal of Ethnopharmacology*, 206, pp.306-314.

Erdogan, S., Turkecul, K., Dibirdik, I., Doganlar, Z. B., Doganlar, O., & Bilir, A. (2019). Midkine silencing enhances the anti-prostate cancer stem cell activity of the flavone apigenin: cooperation on signaling pathways regulated by ERK, p38, PTEN, PARP, and NF-κB. *Investigational New Drugs*, 38, pp. 246-263.

Fan, J., Wei, F., Zhang, Y., Su, H., Ji, Z., He, J., & Han, S. (2015). Combining Sprague-Dawley rat uterus cell membrane chromatography with HPLC/MS to screen active components from *Leonurus artemisia*. *Pharmaceutical Biology*, 54(2), pp. 279-284.

Fan, X., Bai, J., Zhao, S., Hu, M., Sun, Y., Wang, B. & Li, Y. (2019). Evaluation of inhibitory effects of flavonoids on breast cancer resistance protein (BCRP): From library screening to biological evaluation to structure-activity relationship. *Toxicology in Vitro*, 61, 104642.

Fan, X., Bai, J., Zhao, S., Hu, M., Sun, Y., Wang, B. & Li, Y. (2019). Evaluation of inhibitory effects of flavonoids on breast cancer resistance protein (BCRP): From library screening to biological evaluation to structure-activity relationship. *Toxicology in Vitro*, 61, 104642.

Feng, X., Yu, W., Li, X., Zhou, F., Zhang, W., Shen, Q. & Shen, P. (2017). Apigenin, a modulator of PPAR γ , attenuates HFD-induced NAFLD by regulating hepatocyte lipid metabolism and oxidative stress via Nrf2 activation. *Biochemical Pharmacology*, 136, pp. 136-149.

Fernandes, A. C., Coelho, G. B., Araújo, M. C. de P. M., & Saúde-Guimarães, D. A. (2019). In vivo anti-hyperuricemic activity of sesquiterpene lactones from *Lychnophora* species. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29, pp. 241-245.

Fu, B., Su, Y., Ma, X., Mu, C., & Yu, F. (2018). Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts. *Journal of Pharmacological Sciences*, 137(2), pp. 110-115.

Fuzer, C.F., Vichnewski, W., Petto de Souza, G.E., Callegari, J.L., Albuquerque, S. & Cunha, W.R. (2000). A Study of the Trypanocidal and Analgesic Properties from *Lychnophora granmongolense* (Duarte) Semir & Leitao Filho. *Phytotherapy Research*, 14, pp. 203-206.

Gauer, J. S., Tumova, S., Lippiat, J. D., Kerimi, A., & Williamson, G. (2018). Differential patterns of inhibition of the sugar transporters GLUT2, GLUT5 and GLUT7 by flavonoids. *Biochemical Pharmacology*, 152, pp. 11-20.

Ghoneim, M.M., Afifi, W.M., Ibrahim, M., Elagawany, M., Khayat, M.T., Aboutaleb, M.H. & Metwaly, A.M. (2019). Biological evaluation and molecular docking study of metabolites from *Salvadora persica* L. Growing in Egypt. *Pharmacognosy Magazine*, 15, pp. 232-237.

Gong, G., Guan, Y.-Y., Zhang, Z.-L., Rahman, K., Wang, S.-J., Zhou, S. & Zhang, H. (2020). Isorhamnetin: A review of pharmacological effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 110301.

Granato, M., Gilardini Montani, M. S., Santarelli, R., D'Orazi, G., Faggioni, A., & Cirone, M. (2017). Apigenin, by activating p53 and inhibiting STAT3, modulates the balance between pro-apoptotic and pro-survival pathways to induce PEL cell death. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36(1), 167.

Güvenalp, Z., Özbek, H., Dursunoğlu, B., Yuca, H., Gözcü, S., Çil, Y. M. & Demirezer, Ö. L. (2017). α -Amylase and α -glucosidase inhibitory activities of the herbs of *Artemisia*

dracunculus L. and its active constituents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(12), pp. 3209-3215.

Hassan, S. M., Khalaf, M. M., Sadek, S. A., & Abo-Youssef, A. M. (2017). Protective effects of apigenin and myricetin against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), pp. 766-774.

Hatano, T., Yasuhara, T., Yoshihara, R., Agata, I., Noro, T. & Okuda, T. (1990) Effects of Interaction of Tannins with Co-existing Substances. VII. Inhibitory Effects of Tannins and Related Polyphenols on Xantine Oxidase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38(5), pp. 1224-1229.

He, Y., Xia, Z., Yu, D., Wang, J., Jin, L., Huang, D. & Zhang, B. (2019). Hepatoprotective effects and structure-activity relationship of five flavonoids against lipopolysaccharide/d-galactosamine induced acute liver failure in mice. *International Immunopharmacology*, 68, pp. 171-178.

Hong, S., Joo, T., & Jhoo, J.-W. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory activities of 3,5-dicaffeoylquinic acid isolated from *Ligularia fischeri* leaves. *Food Science and Biotechnology*, 24(1), pp. 257-263.

Hui, Y., Wang, X., Yu, Z., Fan, X., Cui, B., Zhao, T. & Sun, C. (2020). Scoparone as a therapeutic drug in liver diseases: Pharmacology, pharmacokinetics and molecular mechanisms of action. *Pharmacological Research*, 160, 105170.

Hussain, S. H., Latif, A., Cox, R. J., Simpson, T. J., Ali, M., Arfan, M., & Uddin, G. (2014). Phytochemicals from the aerial parts of *Ligularia thomsonii* and their radical scavenging activity. *Phytochemistry Letters*, 7, pp. 6-10.

Ijima, K., Kiyohara, H., Tanaka, M., Matsumoto, T., Cyong, J.-C. & Yamada, H. (1995). Preventive Effect of Taraxasteryl Acetate from *Inula britannica* subsp. *japonica* on Experimental Hepatitis *in vivo*. *Planta Medica*, 61, pp. 50-53.

Ilekuttige, S.F., Kalu, A. S., Kalpa, S., Won, L., Hyun-Soo, K. & You-Jin, J. (2018). Squalene isolated from marine macroalgae *Caulerpa racemosa* and its potent antioxidant and anti-inflammatory activities. *Journal of Food Biochemistry*, 42, e12628.

Imran, M., Rauf, A., Shah, Z. A., Saeed, F., Imran, A., Arshad, M. U. & Mubarak, M. S. (2018). Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, pp. 1-13.

Islam, S. (2006) Sweetpotato (*Ipomoea batatas* L.) Leaf: Its Potential Effect on Human Health and Nutrition. *Journal of Food Science*, 71, pp. 13-21.

J. Kalivarathan, Kalpana Kalaivanan, Sathiya Priya Chandrasekaran, Dipti Nand, Vidhya Ramachandran, Anuradha Carani Venkatraman (2020). Apigenin modulates hippocampal CREB-BDNF signaling in high fat, high fructose diet-fed rats. *Journal of Functional Foods*, 68, 103898.

Jang, S. I., Kim, Y.-J., Kim, H. J., Lee, J.-C., Kim, H.-Y., Kim, Y.-C. & You, Y.-O. (2006). Scoparone inhibits PMA-induced IL-8 and MCP-1 production through suppression of NF- κ B activation in U937 cells. *Life Sciences*, 78(25), pp. 2937-2943.

Jenis, J., Kim, J. Y., Uddin, Z., Song, Y. H., Lee, H.-H., & Park, K. H. (2017). Phytochemical profile and angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity of *Limonium michelsonii* Lincz. *Journal of Natural Medicines*, 71(4), pp. 650-658.

Jiang, L., Liu, Z., Cui, Y., Shao, Y., Tao, Y. & Mei, L. (2019). Apigenin from daily vegetable celery can accelerate bone defects healing. *Journal of Functional Foods*, 54, pp. 412-421.

Jiang, W.-J., Daikonya, A., Ohkawara, M., Nemoto, T., Noritake, R., Takamiya, T. & Iijima, H. (2017). Structure-activity relationship of the inhibitory effects of flavonoids on nitric oxide production in RAW264.7 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(2), pp. 779-788

Jung, S. H., Lee, G. B., Ryu, Y., Cui, L., Lee, H. M., Kim, J. & Won, K. J. (2019). Inhibitory effects of scoparone from chestnut inner shell on platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell migration and vascular neointima hyperplasia. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99, pp. 4397-4406.

Jurd, L., King, A.D. jr. & Mihara, K. (1971). Antimicrobial properties of umbelliferone derivatives. *Phytochemistry*, 10, pp. 2965-2970.

Kanashiro, A., Kabeya, L. M., Graef, C. F. F., Jordão, C. O., Azzolini, A. E. C. S., Lopes, J. L. C., & Lucisano-Valim, Y. M. (2006). Sesquiterpene lactones from *Lychnophora pohlii*: neutrophil chemiluminescence inhibition and free radical scavenger activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(6), pp. 853-858.

Khan, T., Zahid, M., Asim, M., Hussan, S., Iqbal, Z., Iqbal, M. & Ahmad, V.U. (2002). Pharmacological activities of crude acetone extract and purified constituents of *Salvia moorcraftiana* Wall. *Phytomedicine*, 9, pp. 749-752.

Kim, A., & Lee, C. S. (2017). Apigenin reduces the Toll-like receptor-4-dependent activation of NF- κ B by suppressing the Akt, mTOR, JNK, and p38-MAPK. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391(3), pp. 271-283.

Kim, D. H., & Lee, J. H. (2019). Comparative evaluation of phenolic phytochemicals from perilla seeds of diverse species and screening for their tyrosinase inhibitory and antioxidant properties. *South African Journal of Botany*, 123, pp. 341-350.

Kimura, Y., Okuda, H., Okuda, T., Hatano, T., Agata, I. & Arichi, S. (1985) Studies on the Activities of Tannins and Related Compounds from Medicinal Plants and Drugs. VI. Inhibitory Effects of Caffeoylquinic Acids on Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 33(2), pp. 690-696.

Kinoshita, K., Kawai, T., Imaizumi, T., Akita, Y., Koyama K. & Takahashi K. (1996). Anti-emetic principles of *Inula linariaefolia* flowers and *Forsythia suspensa* fruits. *Phytomedicine*, 3 (1), pp. 51-58.

Kirimer, N., Tunalier, Z., Can, K. H. & Cingi, I. (1997). Antispasmodic and Spasmogenic Effects of *Scolymus hispanicus* and Taraxasteryl Acetate on Isolated Ileum Preparations. *Planta Medica*, 63, pp. 556-558.

Kos, O., Lindenmeyer, M. T., Tubaro, A., Sosa, S., & Merfort, I. (2005). New Sesquiterpene Lactones from Arnica Tincture Prepared from Fresh Flowerheads of *Arnica montana*. *Planta Medica*, 71(11), pp. 1044-1052.

Kraft, C., Jenett-Siems, K., Siems, K., Jakupovic, J., Mavi, S., Bienzle, U., & Eich, E. (2003). *In vitro* antiplasmodial evaluation of medicinal plants from Zimbabwe. *Phytotherapy Research*, 17(2), pp. 123-128.

Kuete, V., Alibert-Franco, S., Eyong, K. O., Ngameni, B., Folefoc, G. N., Nguemeving, J. R. & Pagès, J.-M. (2011). Antibacterial activity of some natural products against bacteria expressing a multidrug-resistant phenotype. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37(2), pp. 156-161.

Kuete, V., Metuno, R., Ngameni, B., Tsafack, A. M., Ngandeu, F., Fotso, G. W. & Beng, V. P. (2007). Antimicrobial activity of the methanolic extracts and compounds from *Treulia obovoidea* (Moraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 112(3), pp. 531-536.

Kühn, C., Arapogianni, N., Halabalaki, M., Hempel, J., Hunger, N., Wober, J. & Vollmer, G. (2010). Constituents from *Cistus salvifolius* (Cistaceae) Activate Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ but Not δ and Stimulate Glucose Uptake by Adipocytes. *Planta Medica*, 77(04), pp. 346-353.

Lawal, U., Shaari, K., Ismail, I. S., Khatib, A. & Abas, F. (2016) Antioxidant and α -Glucosidase Inhibitory Activities of Isolated Compounds from *Ipomoea aquatica*. *Records of Natural Products* 10(6), pp. 701-707.

Li, K., Yao, F., Xue, Q., Fan, H., Yang, L., Li, X. & Liu, Y. (2018). Inhibitory effects against α -glucosidase and α -amylase of the flavonoids-rich extract from *Scutellaria baicalensis* shoots and interpretation of structure-activity relationship of its eight flavonoids by a refined assign-score method. *Chemistry Central Journal*, 12(1), 82.

Liang, H., Bao, F., Dong, X., Tan, R., Zhang, C., Lu, Q., & Cheng, Y. (2007). Antibacterial Thymol Derivatives Isolated from *Centipeda minima*. *Molecules*, 12(8), pp. 1606-1613.

- Liu, X., & Zhao, X. (2017). Scoparone attenuates hepatic stellate cell activation through inhibiting TGF- β /Smad signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, pp. 57-61.
- Liu, Y., Wang, L., Du, Y., Chen, Z., Guo, J., Weng, X. & Liu, X. (2017). Effects of apigenin pretreatment against renal ischemia/reperfusion injury via activation of the JAK2/STAT3 pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, pp. 1799-1808.
- Lou-Bonafonte, J.M, Martínez-Beamonte, R., Sanclemente, T., Surra, J.C., Herrera-Marcos, L.V., Sanchez-Marco, J., Arnal, C. & Osada, J. (2018). Current insights into the biological action of squalene. *Molecular Nutrition & Food Research*, pp. 1-59.
- Lozano-Grande, M. A., Gorinstein, S., Espitia-Rangel, E., Dávila-Ortiz, G., & Martínez-Ayala, A. L. (2018). Plant Sources, Extraction Methods, and Uses of Squalene. *International Journal of Agronomy*, pp. 1-13.
- Lu, C., Li, Y., Hu, S., Cai, Y., Yang, Z., & Peng, K. (2018). Scoparone prevents IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through the PI3K/Akt/NF- κ B pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, pp. 1169-1174.
- Ma, Z., Zheng, S., Han, H., Meng, J., Yang, X., Zeng, S. & Jiang, H. (2016). The bioactive components of *Coreopsis tinctoria* (Asteraceae) capitula: Antioxidant activity in vitro and profile in rat plasma. *Journal of Functional Foods*, 20, pp. 575-586.
- Mahajan, U., Chandrayan, G., Patil, C., Arya, D., Suchal, K., Agrawal, Y. & Goyal, S. (2017). The Protective Effect of Apigenin on Myocardial Injury in Diabetic Rats mediating Activation of the PPAR- γ Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 756.
- Marques, M., Branquinho, R.T., Gonçalves, M.F., de Assis, G.M.P., de Oliveira, M.T., Reis L.E.S., Saúde-Guimarães, D.A. & de Lana, M. (2020). Activity of the sesquiterpene lactone goyazensolide against *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. *Parasitology*, 147, pp. 108-119.
- Martínez, K., Marmolejo, A. F., Cortes, F., García, J.C., Sánchez, E. I., Barroso, J., Medina, J. L. & Esquivel-, B. (2017). Toxicity Assessment of Structurally Relevant Natural Products from

Mexican Plants with Antinociceptive Activity. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 61(3), pp. 186-196.

Martini, N. D., Katerere, D. R. P., & Eloff, J. N. (2004). Biological activity of five antibacterial flavonoids from *Combretum erythrophyllum* (Combretaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 93(2-3), pp. 207-212.

Matsuura, N., Yamada, M., Suzuki, H., Hasegawa, N., Kurosaka, C., Ubukata, M. & Inuma, M. (2005). Inhibition of Preadipocyte Differentiation by Germacranolides from *Calea urticifolia* in 3T3-L1 Cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(12), pp. 2470-2474.

Mawa, S., Jantan, I., & Husain, K. (2016). Isolation of Terpenoids from the Stem of *Ficus aurantiaca* Griff and their Effects on Reactive Oxygen Species Production and Chemotactic Activity of Neutrophils. *Molecules*, 21(1), 9.

Miyamae, Y., Han, J., Sasaki, K., Terakawa, M., Isoda, H., & Shigemori, H. (2011). 3,4,5-tri-O-caffeoylquinic acid inhibits amyloid β -mediated cellular toxicity on SH-SY5Y cells through the upregulation of PGAM1 and G3PDH. *Cytotechnology*, 63(2), pp. 191-200.

Miyamae, Y., Kurisu, M., Murakami, K., Han, J., Isoda, H., Irie, K., & Shigemori, H. (2012). Protective effects of caffeoylquinic acids on the aggregation and neurotoxicity of the 42-residue amyloid β -protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(19), pp. 5844-5849.

Mohammad, E., Hasan, W. A., & Mohamed, E. G. (2017). Natural antioxidant flavonoids in formalin-induced mice paw inflammation; inhibition of mitochondrial sorbitol dehydrogenase activity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31(7), e21896.

Mohammad, E., Hasan, W. A., & Mohamed, E. G. (2017). Natural antioxidant flavonoids in formalin-induced mice paw inflammation; inhibition of mitochondrial sorbitol dehydrogenase activity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31(7), e21896.

Monterrosas-Brisson, N., Herrera-Ruiz, M., Jiménez-Ferrer, E., Bahena-Pérez, R., Avilés-Flores, M., Fuentes-Mata, M., Martínez-Duncker, I. & González-Cortazar, M. (2019). Anti-

inflammatory activity of coumarins isolated from *Tagetes lucida* Cav. *Natural Product Research*, 34(22), pp. 3244-3248.

Muñoz, U., Shen, Q., Ren, Y., Lantvit, D. D., Wittwer, J. A., Kinghorn, A. D., Swanson, S. M. & Blanco, E. J. C., (2013). Goyazensolide Induces Apoptosis in Cancer Cells *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Cancer Research*, 9(2), pp. 36-53.

Naveed, M., Hejazi, V., Abbas, M., Kamboh, A. A., Khan, G. J., Shumzaid, M. & XiaoHui, Z. (2018). Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, pp. 67-74.

Nile, S. H., Keum, Y. S., Nile, A. S., Jalde, S. S., & Patel, R. V. (2017). Antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activity of natural plant flavonoids and their synthesized derivatives. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(1), e22002.

Oshima, N., Narukawa, Y., Takeda, T., & Kiuchi, F. (2012). Collagenase inhibitors from *Viola yedoensis*. *Journal of Natural Medicines*, 67(1), pp. 240-245.

Oyebode, O. T., Abolaji, A. O., Oluwadare, J. O., Adedara, A. O., & Olorunsogo, O. O. (2020). Apigenin ameliorates D-galactose-induced lifespan shortening effects via antioxidative activity and inhibition of mitochondrial-dependent apoptosis in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Functional Foods*, 69, 103957.

Palacz-Wrobel, M., Borkowska, P., Paul-Samojedny, M., Kowalczyk, M., Fila-Danilow, A., Suchanek-Raif, R., & Kowalski, J. (2017). Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the gene expression and protein secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) in RAW-264.7 macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, pp. 1205-1212.

Pasha, A., Vignoli, M., Subbiani, A., Nocentini, A., Selleri, S., Gratteri, P., Dabraio, A., Casini, T., Filippi, L., Fotzi, I., Favre, C. & Calvani, M. (2019). β 3-Adrenoreceptor Activity Limits Apigenin Efficacy in Ewing Sarcoma Cells: A Dual Approach to Prevent Cell Survival. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2149.

Pérez-García, F., Marín, E., Parella, T., Adzet, T., & Cañigüeral, S. (2005). Activity of taraxasteryl acetate on inflammation and heat shock protein synthesis. *Phytomedicine*, 12(4), pp. 278-284.

Ramazan E., Bilal M., Ozkan S., Mahfuz E., Ali A., Ozgur E. & Gulacti T. (2017) Bioassay-guided isolation, identification of compounds from *Origanum rotundifolium* and investigation of their antiproliferative and antioxidant activities, *Pharmaceutical Biology*, 55(1), pp. 1646-1653.

Rauf, A., Raza, M., Saleem, M., Orhan, I. E., Ozgen, U., Karaoglan, E. S. & Palaska, E. (2019). Phosphodiesterase-1 inhibitory potential of several natural products by molecular docking approach. *Phytochemistry Letters*, 30, pp. 356-361.

Ren, J., Liao, L., Shang, S., Zheng, Y., Sha, W., & Yuan, E. (2019). Purification, Characterization, and Bioactivities of Polyphenols from *Platyclusus orientalis* (L.) Franco. *Journal of Food Science*, 83(3), pp. 667-677.

Ren, Y., Acuña, U. M., Jiménez, F., García, R., Mejía, M., Chai, H. & Kinghorn, A. D. (2012). Cytotoxic and NF- κ B inhibitory sesquiterpene lactones from *Piptocoma rufescens*. *Tetrahedron*, 68(12), pp. 2671-2678.

Sakul, A., Ozansoy, M., EliboL, B., Ayla, Ş., Günal, M. Y., Yozgat, Y. & Kiliç, Ü. (2019). Squalene attenuates the oxidative stress and activates AKT/mTOR pathway against cisplatin-induced kidney damage in mice. *TURKISH JOURNAL OF BIOLOGY*, 43(3), pp. 179-188.

Sánchez, M., López, Y., Cruz, L., Matus, A.-S., Sánchez, Y., & Arrieta, J. (2019a). Gastroprotection of Calein D against Ethanol-Induced Gastric Lesions in Mice: Role of Prostaglandins, Nitric Oxide and Sulfhydryls. *Molecules*, 24(3), p. 622.

Sánchez, N., Pérez, A., Ruiz, V., Martínez, A., Castillo, J., Herranz-, M. & Barrajon, E. (2019b). Antioxidant and Photoprotective Activity of Apigenin and its Potassium Salt Derivative in Human Keratinocytes and Absorption in Caco-2 Cell Monolayers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2148.

- Sang, Y., Zhang, F., Wang, H., Yao, J., Chen, R., Zhou, Z., & Ding, H. (2017). Apigenin exhibits protective effects in a mouse model of d-galactose-induced aging via activating the Nrf2 pathway. *Food & Function*, 8(6), pp. 2331-2340.
- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., Trill, J., Gibbons, S., & Viljoen, A. (2019). Acacetin—A simple flavone exhibiting diverse pharmacological activities. *Phytochemistry Letters*, 32, pp. 56-65.
- Sharma, P., Sharma, S., & Singh, D. (2018). Apigenin reverses behavioural impairments and cognitive decline in kindled mice via CREB-BDNF upregulation in the hippocampus. *Nutritional Neuroscience*, 23(2), pp. 118-127.
- Shimada, T., Tanaka, K., Takenaka, S., Murayama, N., Martin, M. V., Foroozesh, M. K. & Komori, M. (2010). Structure–Function Relationships of Inhibition of Human Cytochromes P450 1A1, 1A2, 1B1, 2C9, and 3A4 by 33 Flavonoid Derivatives. *Chemical Research in Toxicology*, 23(12), pp. 1921-1935.
- Singht, B., Ram, S. N., Pandey, V. B., Joshi, V. K. & Gambhi, S. S. (1991). Studies on Antiinflammatory Activity of Taraxasterol Acetate from *Echinops echinatus* in Rats and Mice. *Phytotherapy research*, 5, pp. 103-106.
- Souza, A. C., Dossow, D. V., Chaves, J. M., Paz, C., Burgos, V., & Menna, R. F. S. (2018). Trypanocidal Activity of Natural Sesquiterpenoids Involves Mitochondrial Dysfunction, ROS Production and Autophagic Phenotype in *Trypanosoma cruzi*. *Molecules*, 23(11), 2800.
- Srivastava, P., Mohanti, S., Bawankule, D. U., Khan, F., & Shanker, K. (2013). Effect of *Pluchea lanceolata* bioactives in LPS-induced neuroinflammation in C6 rat glial cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 387(2), pp. 119-127.
- Tajik, N., Tajik, M., Mack, I., & Enck, P. (2017). The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. *European Journal of Nutrition*, 56(7), pp. 2215-2244.
- Takasaki, M., Konoshima, T., Tokuda, H., Masuda, K., Arai, Y., Shiojima, K. & Ageta, H. (1999). Anti-carcinogenic Activity of *Taraxacum* Plant. II. *Biol. Pharm. Bull.*, 22(6), pp. 606-610.

- Tuzun, B. S., Hajdu, Z., Orban-Gyapai, O., Zomborszki, Z. P., Jedlinszki, N., Forgo, P. & Hohmann, J. (2017). Isolation of Chemical Constituents of *Centaurea virgata* Lam. and Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of the Plant Extract and Compounds. *Medicinal Chemistry*, 13(5), pp. 498-502.
- Veloz, J. J., Alvear, M., & Salazar, L. A. (2019). Antimicrobial and Antibiofilm Activity against *Streptococcus mutans* of Individual and Mixtures of the Main Polyphenolic Compounds Found in Chilean Propolis. *BioMed Research International*, 2019.
- Vichnewski, W., Sarti, S.J., Gjlbert, B. & Herz, W. (1976). Goyazensolide, a schistosomicidal heliangolide from *Eremantnus goyazensis*. *Phytochemistry*: 15, pp. 191-193.
- Vongvanich, N., Kittakoop, P., Charoenchai, P., Intamas, S., Sriklung, K., & Thebtaranonth, Y. (2006). Antiplasmodial, Antimycobacterial, and Cytotoxic Principles from *Camchaya calcárea*. *Planta Medica*, 72(15), pp. 1427-1430.
- Wang, S.-L., Hwang, T.-L., Chung, M.-I., Sung, P.-J., Shu, C.-W., Cheng, M.-J., & Chen, J.-J. (2015). New Flavones, a 2-(2-Phenylethyl)-4H-chromen-4-one Derivative, and Anti-Inflammatory Constituents from the Stem Barks of *Aquilaria sinensis*. *Molecules*, 20(11), pp. 20912-20925.
- Wang, Y., Wang, M., Chen, B., & Shi, J. (2017). Scoparone attenuates high glucose-induced extracellular matrix accumulation in rat mesangial cells. *European Journal of Pharmacology*, 815, pp. 376-380.
- Witaicenis, A., Seito, L. N., da Silveira Chagas, A., de Almeida, L. D., Luchini, A. C., Rodrigues-Orsi, P. & Di Stasi, L. C. (2014). Antioxidant and intestinal anti-inflammatory effects of plant-derived coumarin derivatives. *Phytomedicine*, 21(3), pp. 240-246.
- Xie, Y., Liang, D., Wu, Q., Chen, X., Buabeid, M. A. & Wang, Y. (2019). A System-Level Investigation into the Mechanisms of Apigenin Against Inflammation. *Natural Product Communications*, 14(9), pp. 1-11.
- Yang, Y. J., Lee, H. J., Lee, B. K., Lim, S. C., Lee, C. K., & Lee, M. K. (2010). Effects of scoparone on dopamine release in PC12 cells. *Fitoterapia*, 81(6), pp. 497-502.

Yasukawa, K., Matsubara, H., & Sano, Y. (2010). Inhibitory effect of the flowers of artichoke (*Cynara cardunculus*) on TPA-induced inflammation and tumor promotion in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Journal of Natural Medicines*, 64(3), pp. 388-391.

Zahir, A., Akino Jossang, A. & Bodo, B. (1996) DNA Topoisomerase I Inhibitors: Cytotoxic Flavones from *Lethedon tannaensis*. *Journal of Natural Products*, 59, pp. 701-703.

Zhang, B., Wang, J., Zhao, G., Lin, M., Lang, Y., Zhang, D. & Tu, C. (2020). Apigenin protects human melanocytes against oxidative damage by activation of the Nrf2 pathway. *Cell Stress and Chaperones*, 25(2), pp. 277-285.

Zhao, J., Li, Y., Liu, Q., & Gao, K. (2010). Antimicrobial activities of some thymol derivatives from the roots of *Inula hupehensis*. *Food Chemistry*, 120(2), pp. 512-516.

Zhao, Y.-M., Wang, L.-H., Luo, S.-F., Wang, Q.-Q., Moaddel, R., Zhang, T.-T., & Jiang, Z.-J. (2018). "Magnetic beads-based neuraminidase enzyme microreactor as a drug discovery tool for screening inhibitors from compound libraries and fishing ligands from natural products". *Journal of Chromatography A*, 1568, pp. 123-130.

Zhou, X., Wang, F., Zhou, R., Song, X., & Xie, M. (2017). Apigenin: A current review on its beneficial biological activities. *Journal of Food Biochemistry*, 41(4), e12376.

Zhu, X., Zhang, H., & Lo, R. (2004). Phenolic Compounds from the Leaf Extract of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) and Their Antimicrobial Activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(24), pp. 7272-7278.

Zingue, S., Michel, T., Nde, C. B. M., Njuh, A. N., Cisilotto, J., Ndinteh, D. T. & Njamen, D. (2017). Estrogen-like and tissue-selective effects of 7-methoxycoumarin from *Ficus umbellata* (Moraceae): an *in vitro* and *in vivo* study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 383.

Estudios toxicológicos

Escandón, S., Pérez, A., Navarrete, A., Hernández, M., Linares, E., Bye, R., & Mata, R. (2017b). Anti-hyperglycemic activity of major compounds from *Calea ternifolia*. *Molecules*, 22(2), 289.

Gonzales, M.G.E., Rivas, C., Oranday, M.A., Verde, M.J., Núñez, M.A., Sanchez, E. & Leos, C. (2019). Safety of Aqueous Extract of *Calea ternifolia* Used in Mexican Traditional Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, pp. 1-7.

Martínez, L., Cruz, A., Dorantes, A. M., Arrieta, D., Ramírez, I., Cruz, M. A. & Estrada, R. (2021). *Calea zacatechichi* Schltdl. (Compositae) produces anxiolytic- and antidepressant-like effects and increases the hippocampal activity during REM sleep in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113316.

Mossoba, M.E., Flynn, T. J., Vohra, S., Wiesenfeld, P. & Sprando, R. L (2016). Evaluation of (Dream Herb,) *Calea zacatechichi*, for Nephrotoxicity Using Human Kidney Proximal Tubule Cells. *Journal of Toxicology*, 2016, pp. 1-7.

CONTROL DE CALIDAD

Escandón, S., Pérez, A., Navarrete, A., Hernández, M., Linares, E., Bye, R., & Mata, R. (2017b). Anti-hyperglycemic activity of major compounds from *Calea ternifolia*. *Molecules*, 22(2), 289.

Hernández, M. Y. (2014). Pruebas de composición e identidad de la droga cruda de *Brickellia cavanillesii* (asteraceae). Tesis de maestría. Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Comercio

Acosta, D. M. (2019) IMPLICACIONES ECOLÓGICAS DEL APROVECHAMIENTO TRADICIONAL DEL ZACATECHICHI (*Calea ternifolia* Kunth.) EN CONTEXTOS CULTURALES CONTRASTANTES (Tesis de maestría). Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos.

Gutiérrez, M.A. & Betancourt, Y. (1999). CARACTERIZACION DEL MERCADO MEXICANO DE PLANTAS MEDICINALES. Recuperado el 18 de agosto de 2020, de: <http://www.herbotecnia.com.ar/c-public-008.html>

Hersch-Martínez, P. (1995). Commercialization of wild medicinal plants from Southwest Puebla, Mexico. *Economic Botany*, 49(2), pp. 197-206.

Martínez-Pérez, A., López, P., Gil-Muñoz, A. & Cuevas-Sánchez, J. A. (2012). PLANTAS SILVESTRES ÚTILES Y PRIORITARIAS IDENTIFICADAS EN LA MIXTECA POBLANA, MÉXICO. *Acta Botanica Mexicana*, 98, pp. 73-98.

MONOGRAFÍA FARMACOPEICA

ZACATECHICHI, PARTES AÉREAS.

C. ternifolia Kunth

DEFINICIÓN. Consiste en las partes aéreas desecadas de *Calea ternifolia* Kunth. Familia Asteraceae.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA. MGA-FH 0040.

Las partes aéreas de la planta constan de una parte basal lignificada, con una altura de 50 cm a 3 metros, muy ramificado; sus partes apicales y ramas jóvenes son de consistencia herbácea. Las hojas son ovadas y puntiagudas; rugosas en la parte del haz y, en el anverso, pilosas y dentadas. Las flores están agrupadas densamente, son pequeñas y de color crema/amarillo. Por otro lado, los frutos son negros, casi cilíndricos y más o menos pilosos.



Figura 1. Ilustración para la descripción macroscópica.

ENSAYO DE IDENTIDAD MGA-FH 0050.

Soporte: Cromatofolios de aluminio recubiertos con gel de sílice (0.25 mm; 60 F254, Merck R).

Fase móvil. Sistema binario constituido por hexano-acetato de etilo (65:35 v/v).

Preparación de referencia 1. Disolver 1 mg de caleocromeno A en 1 mL de CH_2Cl_2 .

Preparación de referencia 2. Disolver 1 mg de 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H- cromeno en 1 mL de CH_2Cl_2 .

Preparación de la muestra. Se añade 1.5 L de agua destilada hirviendo a 60 g de planta molida; la mezcla se deja reposar por 30 min; la infusión se filtra por gravedad y después se somete a una extracción por reparto por triplicado con 900 mL de hexano, la fase orgánica se deseca sobre Na_2SO_4 , se filtra por gravedad y al eliminar el disolvente se obtiene la fracción orgánica de la infusión obtenida por el reparto con hexano (FH).

Revelador. Solución de sulfato cérico amoniacal.

Procedimiento. Aplicar con una distancia de separación de 5 mm entre cada banda de 10 mm de ancho 2 μL de la preparación de referencia 1, de la preparación de referencia 2 y de la preparación de la muestra. Desarrollar la cromatopla, se introduce en una cámara de elución con papel filtro previamente saturada con 20 mL de fase móvil durante 10 min. La cromatografía se desarrolla hasta que las muestras hayan recorrido una distancia de 8 cm a partir del punto de aplicación. Una vez terminado el proceso de elución, la cromatopla se retira de la cámara de elución y se evapora el disolvente en una campana de extracción durante 3 min.

a) Observar bajo lámpara de luz UV a 254 nm.

b) Rocíar el revelador y calentar en una parrilla eléctrica a 100°C. Observar.

Interpretación. El cromatograma obtenido con la preparación de referencia y con la preparación de la muestra presenta manchas con el siguiente patrón.

a) Los cromatogramas obtenidos con la preparación de la muestra y las preparaciones de referencia coinciden en la secuencia de sus manchas fluorescentes, sin embargo, el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra puede presentar otras manchas fluorescentes.

Zona alta de la placa		
Mancha verde (principalmente caleocromeno A)	Caleocrome no mancha verde	A:
Mancha verde (principalmente 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno)		6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno: mancha verde
Mancha azul tenue		
Múltiples manchas verdes		
Mancha azul		
Preparación de la muestra	Preparación de referencia 1	Preparación de referencia 2

b) Los cromatogramas obtenidos con la preparación de la muestra y las preparaciones de referencia 1 y 2 coinciden en la secuencia de sus manchas, sin embargo, el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra puede presentar otras manchas amarillo/café.

Zona alta de la placa		
Mancha amarilla (principalmente caleocromeno A)	Caleocromeno no amarilla	A:
Mancha café (principalmente 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno)	6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno:	mancha café
Múltiples manchas cafés		
Preparación de la muestra	Preparación de referencia 1	Preparación de referencia 2

MATERIA EXTRAÑA. MGA-FH 0030. No más de 3.0 %.

PÉRDIDA POR SECADO. MGA-FH 0080. No más de 10.0 %. Determinar en 1.0 g de la droga vegetal en polvo (tamiz 355), secar a 105 °C durante 2 h.

CENIZAS TOTALES. MGA-FH 0060. No más de 12.0 %.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Fase móvil 1. Acetonitrilo para cromatografía.

Fase móvil 2. H₂O con 0.3% de ácido fosfórico (v/v).

Preparación de referencia 1. Disolver 10 mg de caleocromeno A en la mezcla de disolventes ACN-H₂O (65:35) y diluir a 20 mL con la misma mezcla. Filtrar mediante una membrana de 0.45 µm.

Preparación de referencia 2. Disolver 10 mg de 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno en la mezcla de disolventes ACN-H₂O (65:35) y diluir a 20 mL con la misma mezcla. Filtrar mediante una membrana de 0.45 µm.

Preparación de la muestra. Pesar 8 g de la droga vegetal en polvo (tamaño de malla 0.2 µm). Calentar bajo condiciones de ebullición con 200 mL de agua destilada durante 30 min, se filtra con papel Whatman No. 1 y se somete a un reparto con hexano (200 mL x3). La fase orgánica resultante se deseca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío para obtener la fracción orgánica de la infusión obtenida por reparto con hexano (FH). Disolver 1 mg de FH en 1 mL de mezcla de disolventes ACN-H₂O (65:35). Filtrar mediante una membrana de 0.45 µm.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos de alta eficiencia con detector UV con arreglo de fotodiodos a 265 nm, columna C8 (5 µm, 3.9 x 150 mm). Velocidad de flujo 0.7 mL/min.

Tiempo (min)	Fase móvil 1 (v/v), %	Fase móvil 2 (v/v), %
0-7	45	55
7-11	45-50	55-50
11-14	50-80	50-20
14-19	80-45	20-55
19-35	45	55

Procedimiento. Inyectar 20 μL al cromatógrafo de cada una de las preparaciones. Considerar los tiempos de retención de los picos correspondientes a caleocromeno A $t_r=18.8$ min y a 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno $t_r=7.0$ min. Obtener el área bajo la curva de ambos picos.

Calcular por separado la concentración del caleocromeno A y del 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno, utilizando la siguiente fórmula:

$$(A_m/A_{ref}) (C_{ref})(V/W)$$

A_m = área del pico del caleocromeno A o 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno de la preparación de la muestra.

A_{ref} = área del pico del caleocromeno A o 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno de la preparación de referencia 1 o de la preparación de referencia 2.

C_{ref} =Concentración de caleocromeno A o 6-hidroxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno en la preparación de referencia, en miligramos por mililitro.

V = volumen de la preparación de la muestra (mL).

W = peso de la FH utilizada para la preparación de la muestra (mg).

CONSERVACIÓN. A temperatura ambiente, en envases cerrados, secos o costales protegidos de la luz y la humedad.